

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 11 月 28 日 (28.11.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/094319 A1(51) 国際特許分類⁷: A61K 45/00, 31/197, A61P 1/16, 35/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/04601

(22) 国際出願日: 2002 年 5 月 13 日 (13.05.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-149775 2001 年 5 月 18 日 (18.05.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野19番48号 Nagano (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大野田 秀樹 (OHNOTA, Hideki) [JP/JP]; 〒390-0823 長野県 松本市 中山1979-イ Nagano (JP). 林 守道 (HAYASHI, Morimichi) [JP/JP]; 〒390-0862 長野県 松本市 宮淵1-1-37 マリン・ラ・セーヌ203 Nagano (JP). 黒田 淳二 (KURODA, Junji) [JP/JP]; 〒390-0812 長野県 松本市 県1-3-61 Nagano (JP). 小松 良充 (KOMATSU, Yoshimitsu) [JP/JP]; 〒399-8204 長野県 南安曇郡 豊科町

大字高家5192 MI Casa 3-B Nagano (JP). 西村 俊洋 (NISHIMURA, Toshihiro) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字柏原4511 Nagano (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

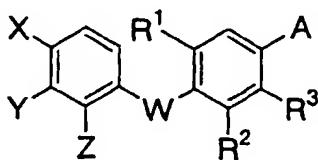
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVE OR RECURRENCE-SUPPRESSIVE AGENTS FOR LIVER CANCER

(54) 発明の名称: 肝癌の予防または再発抑制剤



(I)

or the like; Y is alkyl, -Q-T (wherein Q is O, CH₂, CH(OH), or the like; and T is optionally substituted aryl or the like), or the like; Z is hydrogen, alkoxy, or the like; and A is -NHCO-Y'-CO₂R⁸, -CH₂CH(R⁹)NR¹⁰R¹¹, or the like.(57) Abstract: Preventive or recurrence-suppressive agents for liver cancer containing as the active ingredient thyroid hormone receptor agonists having an effect of inhibiting the expression of liver estrogen sulfotransferase; and usage of the agents. The thyroid hormone receptor agonists are preferably compounds represented by the general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof: (I) wherein R¹ and R² are each alkyl, halogeno, or the like; R³ is hydrogen, alkyl, halogeno, or the like; X is hydroxyl or the like; W is O, S, CH₂,

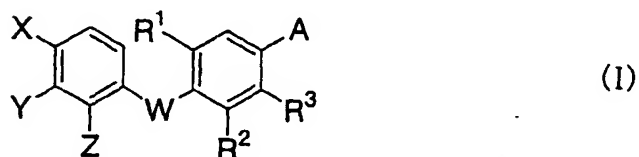
[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、好ましくは一般式 (I) :

[R^1 及び R^2 はアルキル基、ハロゲン原子等を表し、 R^3 は水素、アルキル、



ハロゲン等を表し、Xは水酸基等を表し、WはO、S、 CH_2 等を表し、Yはアルキル、 $-Q-T$ (QはO、 CH_2 、 $CH(OH)$ 等を表し、Tは置換されてもよいアリール基などを表す) 等を表し、Zは水素、アルコキシ等を表し、Aは $-NHCO-Y^1-CO_2R^8$ 、 $-CH_2CH(R^9)NR^{10}R^{11}$ 等を表す]で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する肝癌の予防または再発抑制剤、およびそれらの使用方法に関する。

明細書

肝癌の予防または再発抑制剤

5 〔技術分野〕

本発明は、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有し、好ましくはさらに肝グルタチオン低下作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストを有効成分として含有する肝癌の予防または再発抑制剤、およびその使用方法に関する。

10

〔背景技術〕

近年、多くの国において肝癌の発生率が増加している。わが国においては肝癌の90%以上がB型またはC型肝炎に起因する慢性肝炎疾患（特に肝硬変）を母地として発症すると考えられている（Tsukuma H.ら，N. Engl. J. Med., 1

15

993, 328巻, 1797)。
現在、肝癌の治療には外科手術、経皮的エタノール注入療法（Percutaneous ethanol injection therapy; PEIT）、肝動脈塞栓療法（Transcatheter arterial embolization; TAE）、経皮的マイクロ波凝固療法（percutaneous microwave coagulation therapy）、および制癌剤による薬物療法などが用いられている（吉川ら、医薬ジャーナル 35巻、1519～1524頁（1999））。

20

薬物療法としては、ドキソルビシン、エピルビシンなどのアントラサイクリン系、ニムスチンなどのニトロソウレア系、5-フルオロウラシルなどの代謝拮抗剤、マイトマイシンCなどの抗生物質、シスプラチンなどの白金錯体などの制癌剤が使用されているが、一般に肝癌は制癌剤に対して感受性が低いため、制癌剤単独での治療効果はPEITやTAEに比べて低いのが現状であり、

25

現在、確実な治療効果を有する薬剤はない（岡田ら、総合臨床 50巻、262～267頁（2001））。
肝癌はいったん発症すると難治性の経過をたどることが多く、また他の臓器の癌と異なり根治的治療後も再発率が極めて高く、例えば、根治的肝切除後、

5 年以内に70～90%の症例で残肝再発がみられ (Ikeda K. ら, Cancer 1993, 71巻, 19頁)、治療上の大きな問題点となっている。これは、肝臓が、他の臓器の癌とは異なり、多中心性発癌、すなわち前癌病変である癌発生母地が広範囲に形成され、従来の外科手術やP E I Tなどの治療では肝臓の再発を有効に抑制できないためと考えられている。このため肝臓の予防または再発抑制のための新規な薬剤の開発が切望されている。

甲状腺ホルモンは、哺乳動物の正常な発育および分化に不可欠であり、代謝恒常性の維持に重要な役割を果たしている。例えば、甲状腺ホルモンは、脂質、糖質およびタンパク質の代謝、エネルギー代謝などの代謝制御に関与し、さらには心拍数、心収縮力、末梢血管の抵抗などの心血管系機能にも深く影響を及ぼしている。

天然に存在する甲状腺ホルモンの活性体である3, 5, 3'-トリヨード-L-サイロニン (T3) は、核内の甲状腺ホルモン受容体 (TR) に結合する。T3とTRとから形成される複合体は、標的遺伝子の上流域にある甲状腺ホルモン応答配列 (TRE) と称される、T3調節遺伝子のプロモーター領域に結合し、この遺伝子の発現を活性化または抑制する。甲状腺ホルモンが示すほとんど作用は、この核内での遺伝子の発現を調節することによってもたらされると考えられている。

Ledda-Columbano GMらは、ラット肝化学発癌モデルにおいて、3, 5, 3'-トリヨード-L-サイロニン (T3) の投与により肝臓の発生が減少し、肺への転移が抑制されることを報告している (Cancer Res., 2000, 60(3): 603-9頁)。しかしながら、甲状腺ホルモンのどのような作用が、肝臓癌を抑制しているのかについては明らかになっていないため、全ての甲状腺ホルモンアナログに同様の作用が有るかどうかについては不明である。また、甲状腺ホルモンそのものを肝臓癌の抑制剤として使用することは、その全身作用として、頻脈・不整脈を伴う心機能亢進や、四肢の振戦、筋肉の萎縮などのリスクがあることが知られているため、困難であると考えられている。

甲状腺ホルモンと類似の作用を有する様々な甲状腺ホルモン受容体アゴニストが報告されている。

WO 01/60784、WO 01/94293には、肥満症、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、うつ病、骨粗しょう症、甲状腺機能低下症、甲状腺腫、甲状腺癌、緑内障、心不整脈、うつ血性心不全、皮膚疾患の予防または治療に有用である甲状腺ホルモン受容体リガンド、当該リガンドを有効成分として含有する医薬組成物、および当該リガンドの製造方法が開示されている。これらの開示は、本明細書中で、その全体が参考として援用される。

JP 06/172275には、高脂血症、アテローム性動脈硬化症の予防または治療に有用なヘテロ酢酸誘導体、当該誘導体を有効成分として含有する医薬組成物、および当該誘導体の製造方法が開示されている。これらの開示は、本明細書中で、その全体が参考として援用される。

JP 61/167643には、肥満症、高脂血症、アテローム性動脈硬化症の予防または治療に有用である、甲状腺ホルモン様作用を有する化合物、当該化合物を有効成分として含有する医薬組成物、および当該化合物の製造方法が開示されている。これらの開示は、本明細書中で、その全体が参考として援用される。

EP 1033364、EP 1088819、EP 1127882、EP 1148054、WO 00/51971、WO 01/72692には、肥満症、糖尿病、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、緑内障、心不整脈、皮膚疾患、甲状腺疾患、甲状腺機能低下症、甲状腺癌、高血圧、うつ血性心不全、うつ病、骨粗しょう症、脱毛の治療に有用である甲状腺ホルモン受容体リガンド、当該リガンドを有効成分として含有する医薬組成物、および当該リガンドの製造方法が開示されている。これらの開示は、本明細書中で、その全体が参考として援用される。

WO 01/70687、WO 01/90053には、高コレステロール血症、アテローム動脈硬化症の予防または治療に有用な甲状腺ホルモン受容体リガンドが開示されている。これらの開示は、本明細書中で、その全体が参考として援用される。

WO 00/39077、WO 01/98256には、肥満症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、うつ病、骨粗しょう症、甲状腺機能低下

症、甲状腺腫、甲状腺癌、緑内障、心不整脈、うっ血性心不全、皮膚疾患の予防または治療に有用である甲状腺ホルモン受容体リガンド、当該リガンドを有効成分として含有する医薬組成物、および当該リガンドの製造方法が開示されている。これらの開示は、本明細書中で、その全体が参考として援用される。

- 5 これまで天然に存在する甲状腺ホルモン以外に肝癌の予防または再発抑制に有用な甲状腺ホルモン受容体リガンドについては知られていない。

〔発明の開示〕

- 10 本発明者らは、種々の甲状腺ホルモン受容体アゴニストについて研究を行った結果、ある種の甲状腺ホルモン受容体アゴニストが、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼの発現レベルを低下させ、さらにこの中のある種のものが肝臓内グルタチオンの含量を減少させることを見出した。

- 15 エストロゲンスルホトランスフェラーゼ (EST) は、発現組織におけるエストロゲンの感受性を調節する酵素であり、その抑制は、該当臓器におけるエストロゲン作用の過剰発現を誘発することが、KOマウスの解析から明らかにされている (Endocrinology, 2001, 142(12):5342-5350頁)。エストロゲンが肝癌に対して抑制的に作用することや、女性は男性に比べて肝癌になりにくいことが疫学的に証明されていることから (Medical Hypotheses, 2000, 55(4): 348-350頁)、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼの発現を抑制する薬
20 剤は、肝発癌の抑制に有用であると考えられる。また、肝内グルタチオン (GSH) の低下については、Huang ZZらが、正常肝に比べて肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma) ではグルタチオン量が増加し、肝細胞癌では、その増殖に、細胞内グルタチオンの含量が重要な役割を果たしていることを報告しており (FASEB J., 2001, 15(1): 19-21頁)、肝グルタチオン含量を低下させる薬
25 剤は、すでに癌化した肝癌クローン細胞の増殖を抑制することで、肝癌の再発を抑制すると考えられる。

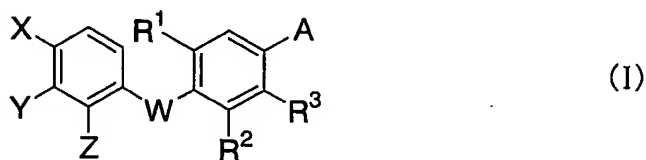
上述の如く、慢性肝炎疾患に罹患する患者の多くが肝癌に移行することから、このような肝発癌のリスクの高い患者において、肝発癌抑制作用を有する薬剤は極めて有用であると考えられる。さらに肝癌は多中心性に発生し高頻度に

再発することから、当該肝発癌抑制作用に加えて、外科手術などによって除去しきれなかった微小癌病変の増殖を抑制する薬剤は、肝癌の再発抑制に極めて有用であると考えられる。

本発明者らは、このような肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼの発現を低下させ、好ましくはさらに肝臓内グルタチオンの含量を低下させる甲状腺ホルモン受容体アゴニストについてさらに研究を行った結果、一般式 (I) で表される化合物が、優れた発癌抑制作用を有すること、肝癌細胞の増殖を抑制すること、さらには甲状腺ホルモンに認められる副作用が軽減され極めて安全性の高いことを見出し、これらの知見に基づき本発明を完成した。

すなわち、本発明は、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有し、好ましくはさらに肝グルタチオン低下作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストを有効成分として含有する肝癌の予防または再発抑制剤に関する。

本発明の有効成分である甲状腺ホルモン受容体アゴニストの好ましい態様として、下記の一般式 (I) :



〔式中、

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子またはシアノ基を表し；

R^3 は、水素原子、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表し；

W は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ を表し；

X は、水酸基、または一般式 $-NH-G-V$ で表される基を表し；

G は、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CS-NH-$ または $-CO-NH-$ を表し；

V は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、あるいは非置換または

置換アリール基を表し；

Yは、 C_{1-10} アルキル基、トリフルオロメチル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、非置換または置換アリール基、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イルメチル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基または一般式-Q-Tで表される基を表すか、あるいはXとYが一緒になって、 $-NH-C=C(R^7)-$ を形成し；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、あるいは非置換または置換アリール基を表すか、あるいは R^4 および R^5 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって5~7員の環状アミンを形成し；

R^6 は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、あるいは非置換または置換アリール基を表し；

R^7 は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を表し；

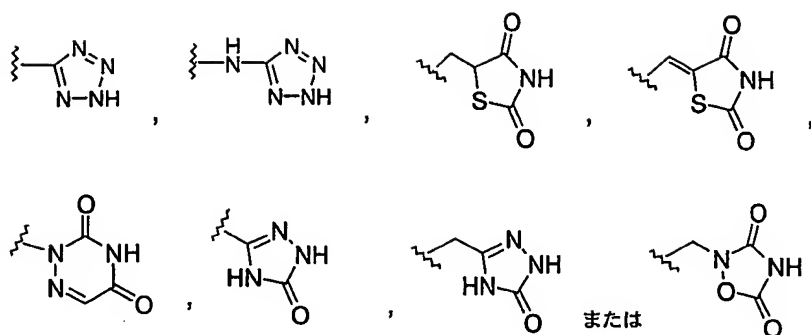
Qは、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、または $-CO-$ を表し；

Tは、非置換または置換アリール基、非置換または置換アリールメチル基、環内に酸素原子を有してもよい C_{3-8} シクロアルキル基、あるいは環内に酸素原子を有してもよい C_{3-8} シクロアルキルメチル基を表し；

Zは、水素原子または C_{1-3} アルコキシ基を表すか、YとZが、一緒になって $-(CH_2)_m-$ を形成し；

mは、3~4の整数を表し；

Aは、 $-NHCO-Y^1-CO_2R^8$ 、 $-CONHCH_2CO_2R^8$ 、 $-CH_2CH(R^9)NR^{10}R^{11}$ 、または $-Y^2-COR^{12}$ を表すか、あるいは以下の式



で表される基を表し；

Y^1 は、結合、 C_{1-6} アルキレン基、または $-CH=CH-$ を表し；

R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアリール C_{1-6} アルキル基を表し；

5 R^9 は、カルボキシ基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基を表し；

R^{10} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表し；

R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-4} アルカノイル基を表し；

Y^2 は、結合または C_{1-6} アルキレン基を表し；

R^{12} は、ヒドロキシ基または C_{1-6} アルコキシ基を表す]

10 で表される化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩が挙げられる。

また別の局面において本発明は、外科手術、経皮的エタノール注入療法、肝動脈塞栓療法および経皮的マイクロ波凝固療法から選択される肝癌の根治治療後に使用される、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストを有効成分として含有する肝癌の予防または再発抑制剤に関する。

さらに別の局面において本発明は、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストと、インターフェロン α 、NIK-333、およびウルソデオキシコール酸から選択される少なくとも1種とを組み合わせる肝癌の予防または再発抑制用の医薬に関する。

20 なおさらに別の局面において本発明は、肝癌の予防または再発抑制剤を製造するための肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストの使用に関する。

なおさらに別の局面において本発明は、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストの有効量を投与

することからなる、肝癌の予防または再発抑制方法に関する。

本発明において、下記の用語は、特に断らない限り、以下の意味を有する。

「ハロゲン原子」とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を
5 意味する。

「 C_{1-3} アルキル基」とは、炭素数1～3の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。

「 C_{1-6} アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、
10 ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

「 C_{1-10} アルキル基」とは、炭素数1～10の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、
15 ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、1-イソプロピル-2-メチルプロピル基、オクチル基、ノニル基などが挙げられる。

「 C_{3-6} シクロアルキル基」とは、3～6員の飽和環状炭化水素基を意味し、
20 シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、が挙げられる。

「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、3～8員の飽和環状炭化水素を意味し、
例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキ
25 シル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基が挙げられる。

「環内に酸素原子を有する C_{3-8} シクロアルキル基」とは、環内に酸素原子を有する3～8員環の飽和環状炭化水素基を意味し、例えば、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、オキセパニル基などが挙げられる。

「C₅₋₆シクロアルキル基」とは、5～6員環の飽和環状炭化水素基を意味し、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

「環内に酸素原子を有するC₅₋₆シクロアルキル基」とは、環内に酸素原子を有する5～6員環の飽和環状炭化水素基を意味し、例えば、テトラヒドロフ
5 ラニル基、テトラヒドロピラニル基が挙げられる。

「環内に酸素原子を有してもよいC₃₋₈シクロアルキル基」とは、上記C₃₋₈シクロアルキル基または環内に酸素原子を有するC₃₋₈シクロアルキル基で置換されたメチル基を意味する。

「環内に酸素原子を有してもよいC₅₋₆シクロアルキル基」とは、上記C₅₋₆
10 シクロアルキル基または環内に酸素原子を有するC₅₋₆シクロアルキル基で置換されたメチル基を意味する。

「C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基」とは、C₃₋₈シクロアルキル基で置換されたC₁₋₆アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピルメチル基、1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、1-シクロブチルエチル基、2-シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、1-シクロペンチルエチル基、2-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、1-シクロヘキシルエチル基、2-シクロヘキシルエチル基、シクロヘプチルメチル基などが挙げられる。

「C₁₋₃アルコキシ基」とは、炭素数1～3の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソ
20 プロポキシ基が挙げられる。

「C₁₋₆アルコキシ基」とは、炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-
25 ーブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。

「C₁₋₆アルコキシカルボニル基」とは、C₁₋₆アルコキシ基で置換されたカルボニル基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボ

ニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基などが挙げられる。

- 5 「 C_{1-4} アルカノイル基」とは、水素原子または C_{1-3} アルキル基で置換されたカルボニル基を意味し、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基が挙げられる。

「カルボキシ (C_{1-6} アルキル) 基」とは、カルボキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基を意味し、例えば、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基などが挙げられる。

- 10 「 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル (C_{1-6} アルキル) 基」とは、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基で置換された C_{1-6} アルキル基を意味し、例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基などが挙げられる。

「アリール基」とは、1~3個の環により構成される芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル基、ナフチル基などが挙げられる。

- 15 「置換アリール基」とは、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ (C_{1-6} アルキル) 基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル (C_{1-6} アルキル) 基およびハロゲン原子からなる群から選択される基で置換されたアリール基を意味し、例えば、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-(2-カルボキシエチル)フェニルなどの基が挙げられる。

「非置換または置換アリールメチル基」とは、上記アリール基または置換アリール基で置換されたメチル基を意味する。

- 25 「アリール (C_{1-6} アルキル) 基」とは、アリール基により置換された C_{1-6} アルキル基を意味し、例えば、ベンジル基、フェネチル基、1-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、1-フェニルプロピル基、ナフチルメチル基などが挙げられる。

「 C_{1-6} アルキレン基」とは、直鎖または分岐鎖状の炭素数1~6の2価の飽和炭化水素鎖を意味し、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、

H_3) $^-$ 、 $^- \text{C}(\text{CH}_3)_2^-$ 、 $^- \text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)^-$ 、 $^- \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$ 、 $^- \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$ などの基が挙げられる。

- 「5～7員の環状アミン」または「5～7員の環状アミノ基」とは、5～7員の飽和環状アミノ基を意味し、ピロリジル基、ピペリジル基などが挙げられる。また当該環状アミノ基は、必要に応じて1～2個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよく、このような C_{1-6} アルキル置換環状アミノ基として、例えば、3, 3-ジメチルピロリジニル基、3, 3-ジメチルピペリジニル基などが挙げられる。

- 10 本発明の有効成分である前記一般式 (I) で表される化合物において、

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、好ましくは C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基、またはハロゲン原子であり、さらに好ましくは C_{1-3} アルキル基またはハロゲン原子であり、最も好ましくはメチル基であり；

- R^3 は、好ましくは水素原子、 C_{1-3} アルキル基、またはトリフルオロメチル基であり、最も好ましくは水素原子であり；

Wは、好ましくは $^- \text{O}^-$ または $^- \text{CH}_2^-$ であり、最も好ましくは $^- \text{O}^-$ であり；

Xは、好ましくは水酸基であり；

- Yは、好ましくは C_{1-6} アルキル基、トリフルオロメチル基、 $^- \text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基または一般式 $^- \text{Q}-\text{T}$ で表される基であるか、あるいはXとYが一緒になって、 $^- \text{NH}-\text{C}=\text{C}(\text{R}^7)^-$ を形成し、さらに好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、トリフルオロメチル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基または一般式 $^- \text{Q}-\text{T}$ で表される基であり、最も好ましくは、一般式 $^- \text{Q}-\text{T}$ で表される基であり、

ここで、 R^6 は、好ましくは、非置換または置換アリール基であり、さらに好ましくは置換アリール基であり、最も好ましくは4-フルオロフェニル基であり、 R^7 は、好ましくは、水素原子または C_{1-3} アルキル基であり、さらに好ましくは C_{1-3} アルキル基であり、なおさらに好ましくはメチル基またはイソ

プロピル基であり、最も好ましくはメチル基であり、Qは、好ましくは、 $-CH_2-$ 、または $-CH(OH)-$ であり、最も好ましくは $-CH(OH)-$ であり、Tは、好ましくは、非置換または置換アリール基であり、さらに好ましくは置換アリール基であり、最も好ましくは4-フルオロフェニル基であり；

5 Zは、好ましくは水素原子であり；

Aは、好ましくは $-NHCO-Y^1-CO_2R^8$ 、 $-CONHCH_2CO_2R^8$ 、または $-CH_2CH(R^9)NH_2$ であり、さらに好ましくは、 $-NHCO-Y^1-CO_2R^8$ であり、

ここで、 Y^1 は、好ましくは、結合、または $-CH_2-$ であり、最も好ましくは $-CH_2-$ である。

前記一般式(I)で表される化合物の好ましい態様では、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基、またはハロゲン原子であり；Aは、 $-NHCO-Y^1-CO_2R^8$ 、 $-CONHCH_2CO_2R^8$ 、または $-CH_2CH(R^9)NH_2$ であり； Y^1 は、結合、または $-CH_2-$ であり； R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアリール C_{1-6} アルキル基であり； R^9 は、カルボキシ基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基である。

前記一般式(I)で表される化合物のさらに好ましい態様では、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基、またはハロゲン原子であり；Xは、水酸基であり；Yは、 C_{1-6} アルキル基、トリフルオロメチル基、 $-S(O)_2R^6$ 、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基、または一般式 $-Q^1-T^1$ で表される基を表すか、あるいはXとYが一緒になって、 $-NH-C=C(R^7)-$ を形成し； R^6 は、非置換または置換アリール基を表し； R^7 は、 C_{1-6} アルキル基を表し； Q^1 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、または $-CO-$ であり； T^1 は、非置換または置換アリール基、非置換または置換アリールメチル基、環内に酸素原子を有してもよい C_{5-6} シクロアルキル基、あるいは環内に酸素原子を有してもよい C_{5-6} シクロアルキルメチル基であり；Aは、 $-NHCO-Y^1-CO_2R^8$ 、 $-CONHCH_2CO_2R^8$ 、または $-CH_2CH(R^9)NH_2$ であり； Y^1 は、結合、または $-CH_2-$ であり； R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、また

はアリール C_{1-6} アルキル基であり； R^9 は、カルボキシ基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基である。

前記一般式（I）で表される化合物のなおさらに好ましい態様では、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基またはハロゲン原子であり；
 5 R^3 は、水素原子であり；Wは、 $-O-$ であり；Xは、水酸基であり；Yは、一般式 $-Q^1-T^1$ で表される基であり； Q^1 は、 $-CH(OH)-$ であり； T^1 は、非置換または置換アリール基であり；Zは、水素原子であり；Aは、 $-NHCOCO_2R^8$ であり； R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアリール C_{1-6} アルキル基である。

- 10 前記一般式（I）で表される化合物の別のなおさらに好ましい態様では、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基、またはハロゲン原子であり；Xは、水酸基であり；Yは、 C_{1-6} アルキル基、トリフルオロメチル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基、または一般式 $-Q^1-T^1$ で表される基であり； Q^1 は、 $-O-$ 、
 15 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、または $-CO-$ であり； T^1 は、非置換または置換アリール基、非置換または置換アリールメチル基、環内に酸素原子を有してもよい C_{5-6} シクロアルキル基、あるいは環内に酸素原子を有してもよい C_{5-6} シクロアルキルメチル基であり；Zは、水素原子または C_{1-3} アルコキシ基を表すか、あるいはYとZが、一緒になって $-(CH_2)_4-$ を形成し；
 20 Aは、 $-NHCOCH_2CO_2R^8$ であり； R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアリール C_{1-6} アルキル基である。

- 前記一般式（I）で表される化合物のなおさらに好ましい態様では、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基、またはハロゲン原子であり；Wは、 $-O-$ であり；Xは、水酸基であり；Yは、
 25 C_{1-6} アルキル基、トリフルオロメチル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基、または一般式 $-Q^1-T^1$ で表される基であり； Q^1 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、または $-CO-$ であり； T^1 は、非置換または置換アリール基、非置換または置換アリールメチル基、環内に酸素原子を有してもよい C_{5-6} シクロアルキル基、あるいは環内に酸素原子

を有してもよい C_{5-6} シクロアルキルメチル基であり；Aは、 $-NHCOCH_2CO_2R^8$ であり； R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアリール C_{1-6} アルキル基である。

前記一般式 (I) で表される化合物のなおさらに好ましい態様では、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基、またはハロゲン原子であり； R^3 が、水素原子であり；Wは、 $-O-$ であり；Xは、水酸基であり；Yは、 C_{1-6} アルキル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基、または一般式 $-Q^2-T^2$ で表される基であり； Q^2 は、 $-CH_2-$ 、または $-CH(OH)-$ であり； T^2 は、非置換または置換アリール基であり；Zが水素原子であり；Aは、 $-NHCOCH_2CO_2R^8$ であり； R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアリール C_{1-6} アルキル基である。

前記一般式 (I) で表される化合物の特に好ましい態様では、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基であり； R^3 が、水素原子であり；Wは、 $-O-$ であり；Xは、水酸基であり；Yは一般式 $-Q^3-T^3$ で表される基であり； Q^3 は、 $-CH(OH)-$ であり； T^3 は、非置換または置換アリール基であり；Zが水素原子であり；Aは、 $-NHCOCH_2CO_2R^8$ であり； R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアリール C_{1-6} アルキル基である。

本発明の肝癌の予防または再発抑制剤に使用される好ましい化合物として、以下の群；

20 4-〔3-〔(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4-〔3-〔(4-フルオロフェニル) メチル〕-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

25 4-〔3-〔(4-クロロフェニル) ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4-〔3-〔(4-クロロフェニル) メチル〕-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4-〔4-ヒドロキシ-3-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル) フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4-〔4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルメチル)フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸;

4-〔4-ヒドロキシ-3-[2-(3-テトラヒドロフラニル)エチル]フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸;

5 4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸;

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジブロモマロンアニリド酸;

10 4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジクロロマロンアニリド酸;

N-{4-[3-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルフェニル}マロンアミド酸;

N-{3-クロロ-4-[3-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-5-メチルフェニル}マロンアミド酸;

15 N-{3, 5-ジクロロ-4-[3-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシフェノキシ]フェニル}オキサミド酸;

N-{4-[3-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルフェニル}オキサミド酸;

20 N-{3-クロロ-4-[3-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-5-メチルフェニル}オキサミド酸;

N-[4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルフェニル]オキサミド酸;

N-[4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]オキサミド酸;

25 3, 5-ジブロモ-3'-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル)-L-サイロニン;

3, 5-ジクロロ-3'-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル)-L-サイロニン;

3, 5-ジヨード-3'-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3

- イルメチル) –L–サイロニン;
- 3, 5–ジブプロモ–3' – (6–オキソ–1, 6–ジヒドロピリジン–3–イルメチル) –L–サイロニン;
- 3, 5–ジクロロ–3' – (6–オキソ–1, 6–ジヒドロピリジン–3–
- 5 イルメチル) –L–サイロニン;
- 3, 5–ジヨード–3' – (6–オキソ–1, 6–ジヒドロピリジン–3–イルメチル) –L–サイロニン;
- N– [3, 5–ジメチル–4– (4–ヒドロキシ–3–イソプロピルフェノキシ) ベンゾイル] グリシン;
- 10 N– [3, 5–ジクロロ–4– (4–ヒドロキシ–3–イソプロピルフェノキシ) ベンゾイル] グリシン;
- N– [3, 5–ジブプロモ–4– (4–ヒドロキシ–3–イソプロピルフェノキシ) ベンゾイル] グリシン;
- N– [3, 5–ジブプロモ–2–トリフルオロメチル–4– (4–ヒドロキシ–3–イソプロピルフェノキシ) ベンゾイル] グリシン;
- 15 N– [3, 5–ジクロロ–2–トリフルオロメチル–4– (4–ヒドロキシ–3–イソプロピルフェノキシ) ベンゾイル] グリシン;
- N– [3, 5–ジブプロモ–2–エチル–4– (4–ヒドロキシ–3–イソプロピルフェノキシ) ベンゾイル] グリシン;
- 20 N– [3, 5–ジクロロ–2–エチル–4– (4–ヒドロキシ–3–イソプロピルフェノキシ) ベンゾイル] グリシン;
- N– [3, 5–ジブプロモ–2–プロピル–4– (4–ヒドロキシ–3–イソプロピルフェノキシ) ベンゾイル] グリシン;
- N– [3, 5–ジクロロ–2–プロピル–4– (4–ヒドロキシ–3–イソ
- 25 プロピルフェノキシ) ベンゾイル] グリシン;
- N– [3, 5–ジブプロモ–2–メチル–4– (4–ヒドロキシ–3–イソプロピルフェノキシ) ベンゾイル] グリシン;
- N– [3, 5–ジクロロ–2–メチル–4– (4–ヒドロキシ–3–イソプロピルフェノキシ) ベンゾイル] グリシン;

N-〔4-（1H-インドール-5-イルオキシ）-3, 5-ジメチルフェニル〕オキサミド酸；

N-〔4-（3-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ）-3, 5-ジメチルフェニル〕オキサミド酸；

- 5 N-〔4-（3-イソプロピル-1H-インドール-5-イルオキシ）-3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル〕オキサミド酸；

N-〔4-（3-エチル-1H-インドール-5-イルオキシ）-3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル〕オキサミド酸；

- 10 N-〔4-（1H-インドール-5-イルオキシ）-3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル〕オキサミド酸から選択される化合物、あるいはそれらのC₁₋₆アルキルエステルまたは薬理学的に許容される塩が挙げられる。

本発明の肝癌の予防または再発抑制剤に使用されるさらに好ましい化合物として、以下の群；

- 15 4-〔3-〔（4-フルオロフェニル）ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4-〔4-ヒドロキシ-3-（6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル）フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4-（4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ）-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

- 20 3, 5-ジブromo-3'-（6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル）-L-サイロニン；

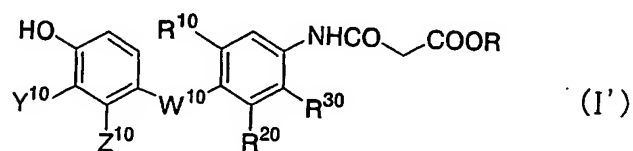
N-〔4-〔3-〔（4-フルオロフェニル）ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルフェニル〕オキサミド酸；

- 25 N-〔4-（3-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ）-3, 5-ジメチルフェニル〕オキサミド酸から選択される化合物、あるいはそれらのC₁₋₆アルキルエステルまたは薬理学的に許容される塩が挙げられる。

本発明の肝癌の予防または再発抑制剤に使用する特に好ましい化合物は、4-〔3-〔（4-フルオロフェニル）ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸、あるいはそのC₁₋₆アルキ

ルエステルまたは薬理学的に許容される塩である。

本発明の有効成分である前記一般式 (I) で表される化合物のうち下記一般式 (I') :



5 [式中、

R^{10} および R^{20} は、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基、またはハロゲン原子であり；

R^{30} は、水素原子、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子であり；

10 R は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはアリール (C_{1-6} アルキル) 基であり；

W^{10} は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ であり；

15 Y^{10} が、 C_{1-6} アルキル基、トリフルオロメチル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基または一般式 $-Q^{10}-T^{10}$ で表される基であり；

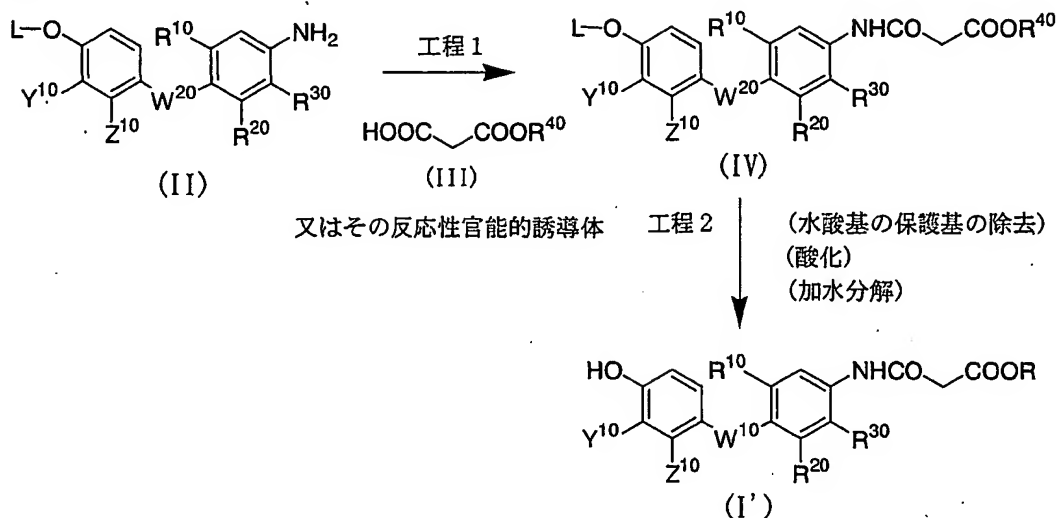
Q^{10} は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、または $-CO-$ を表し；

20 T^{10} は、非置換または置換アリール基、非置換または置換アリールメチル基、環内に酸素原子を有してもよい C_{5-6} シクロアルキル基、あるいは環内に酸素原子を有してもよい C_{5-6} シクロアルキルメチル基であり；

Z^{10} は、水素原子または C_{1-3} アルコキシ基を表すか、 Y^{10} と Z^{10} が結合してテトラメチレン基を形成する]

で表される化合物は、下記のスキーム 1～8 に示す方法により製造することができる。

スキーム 1



(式中、Lは水素原子または水酸基の保護基を表し、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、W¹⁰、Y¹⁰およびZ¹⁰は前記と同じ意味であり、R⁴⁰はC₁₋₆アルキル基を表し、W²⁰は-O-、-S-、-CH₂-、-CH(OH)-または-CO-を表す)

工程 1

化合物 (II) と 1～2 当量の化合物 (III) とを、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸エチル、アジ化ジフェニルホスホリル等の縮合剤の存在下、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン等の不活性溶媒中、通常 0℃～室温で 1～24 時間反応させることにより、化合物 (IV) が得られる。

また、化合物 (II) と 1～2 当量の化合物 (III) の酸ハライド、混合酸無水物、活性エステル等の反応性官能的誘導体とを、無溶媒またはテトラヒドロフラン、塩化メチレン等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下または非存在下、通常 0℃～還流温度で 20 分～24 時間反応させることにより、化合物 (IV) が得られる。

工程 2

得られた化合物 (IV) において水酸基の保護基の除去が必要な場合は、保

護基の種類に応じ、常法により適宜処理することにより保護基の除去を行うことができる。

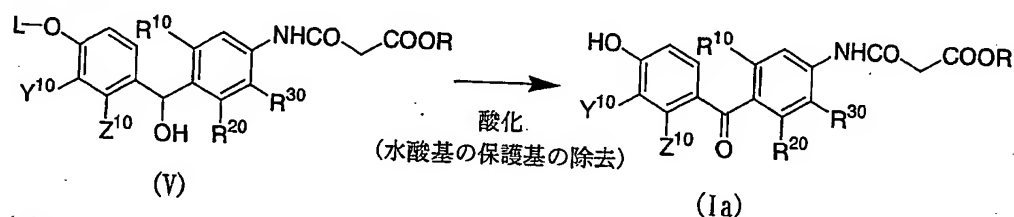
得られた化合物 (I V) を酸化する場合は、1 当量以上の *m*-クロロ過安息香酸、過酢酸等の過オキシ酸を酸化剤として用いて、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、通常 0℃～室温で 5～24 時間処理することにより、相当するスルホキシド誘導体またはスルホン誘導体を得られる。

得られた化合物 (I V)、そのスルホキシド誘導体またはスルホン誘導体においてエステル基を加水分解する場合は、常法に従いアルカリ加水分解することにより、相当するカルボン酸誘導体を得られる。

10

前記一般式 (I') で表される化合物の中、下記一般式 (I a) で表される化合物は、下記のスキーム 2 により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム 2

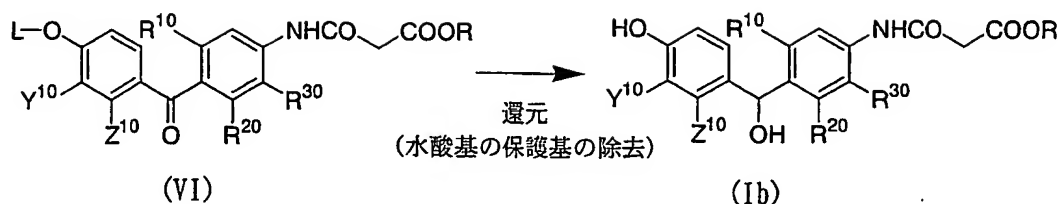


(式中の L、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、Y¹⁰ および Z¹⁰ は前記と同じ意味をもつ)

15 化合物 (V) を、塩化メチレン等の不活性溶媒中、二酸化マンガン、過マンガン酸カリウム等の酸化剤を用いて、通常 0℃～還流温度で 1～72 時間酸化した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (I a) が得られる。

20 前記一般式 (I') で表される化合物の中、下記一般式 (I b) で表される化合物は、下記のスキーム 3 により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム 3



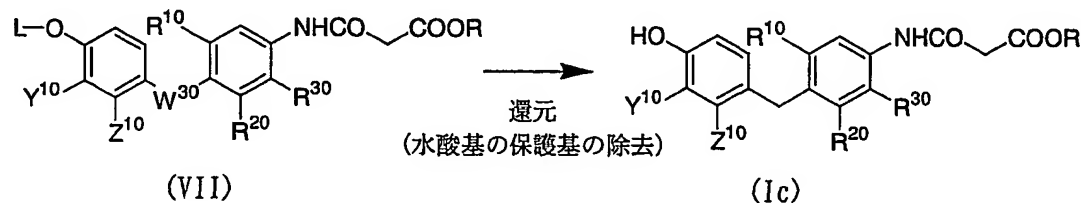
(式中のL、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、Y¹⁰およびZ¹⁰は前記と同じ意味をもつ)

化合物(VI)を、メタノール、酢酸等の極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド等の還元剤を用いて、通常0℃
5 ~室温で1~48時間還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、
常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物(Ib)が得られる。

また、化合物(VI)をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温
10 ~還流温度で1~48時間1~5気圧にて接触水素添加して還元した後、必要
に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去
することにより、化合物(Ib)が得られる。

前記一般式(I')で表される化合物の中、下記一般式(Ic)で表される
15 化合物は、下記のスキーム4により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム 4



(式中のW³⁰はヒドロキシメチレン基またはカルボニル基を表し、L、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、Y¹⁰およびZ¹⁰は前記と同じ意味をもつ)

化合物(VII)を、塩化メチレン等の溶媒中、トリエチルシランとトリフルオロ酢酸または三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を用いて、通常0℃
20 ~還流温度で1~48時間還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、
常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物(Ic)が

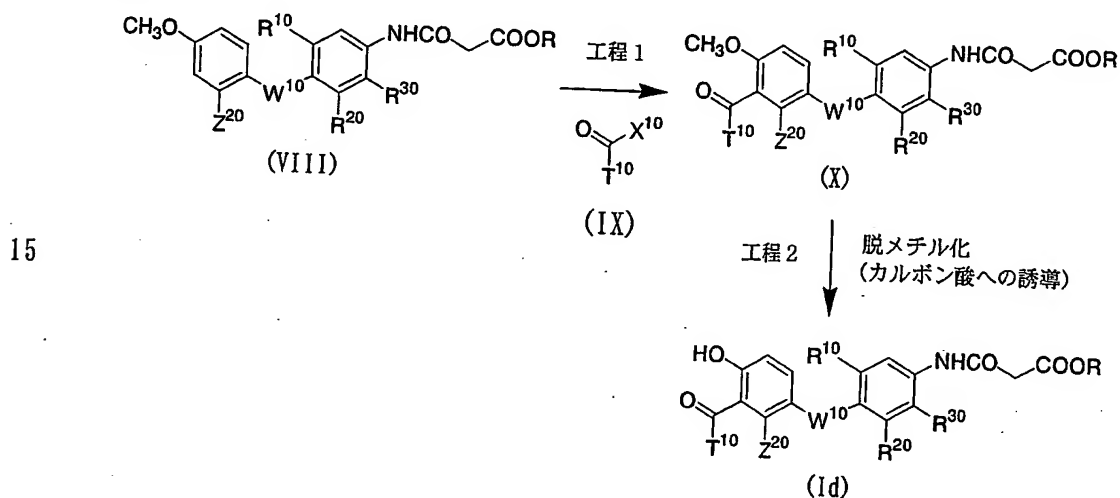
得られる。

また、化合物(VII)をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物(Ic)が得られる。

前記一般式(I')で表される化合物の中、下記一般式(Id)で表される化合物は、下記のスキーム5により表される反応に従い製造することもできる。

10

スキーム5



20 (式中のX¹⁰はハロゲン原子または水酸基を表し、Z²⁰は水素原子またはC₁～₃アルコキシ基であり、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、T¹⁰およびW¹⁰は前記と同じ意味をもつ)

工程1

化合物(VIII)を1～2当量の化合物(IX)で、四塩化チタン等のルイス酸またはトリフルオロメタンスルホン酸無水物の存在下、塩化メチレン等の溶媒中、通常0℃～室温で3～72時間フリーデルクラフツ反応によりアシル化反応を行うことにより、化合物(X)が得られる。

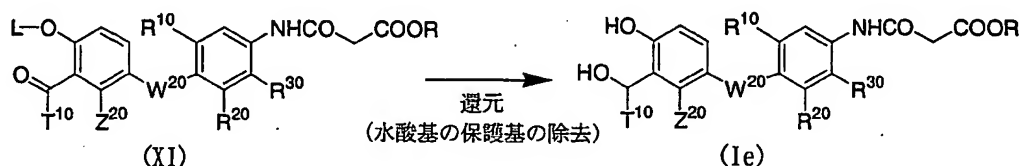
工程2

得られた化合物(X)を塩化メチレン等の溶媒中、四塩化チタン等のルイス

酸の存在下、通常室温～還流温度で3～72時間処理するか、或いは塩化メチレン等の溶媒中、四塩化錫および三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等の三ハロゲン化ホウ素の存在下、通常-78℃～還流温度で1～24時間処理してメチル基を除去することにより、化合物(I d)が得られる。尚、Rが低級アルキル基である化合物においては、エステル基を同時にカルボキシ基へ変換することもできる。

前記一般式(I')で表される化合物の中、下記一般式(I e)で表される化合物は、下記のスキーム6により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム6



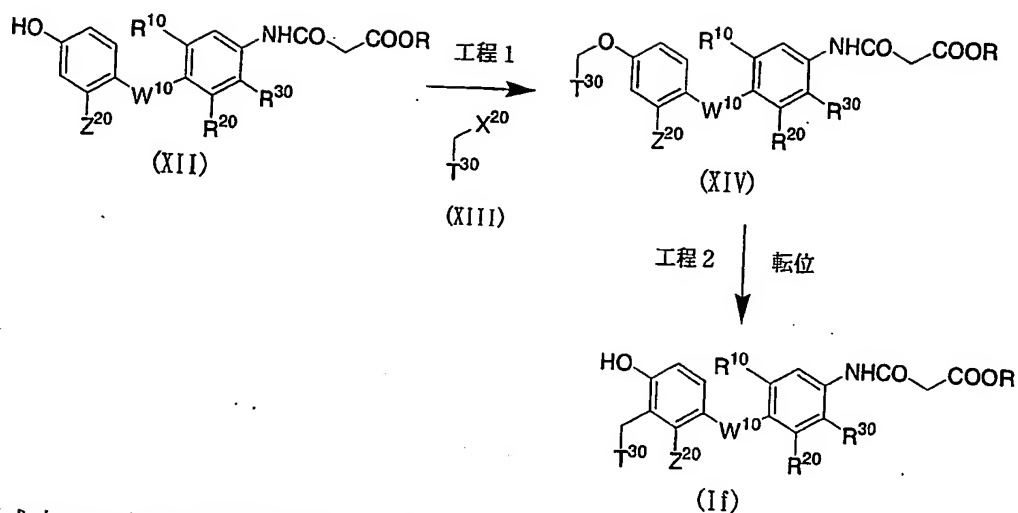
10 (式中のL、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、T¹⁰、W²⁰およびZ²⁰は前記と同じ意味をもつ)

化合物(X I)を、メタノール、酢酸等の極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド等の還元剤を用いて、通常0℃～室温で1～48時間還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、
15 常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物(I e)が得られる。

また、化合物(X I)をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元した後、必要
20 に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物(I e)が得られる。

前記一般式(I')で表される化合物の中、下記一般式(I f)で表される化合物は、下記のスキーム7により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム 7



(式中の T³⁰ は非置換または置換アリール基を表し、X²⁰ はハロゲン原子を表し、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、W¹⁰ および Z²⁰ は前記と同じ意味をもつ)

工程 1

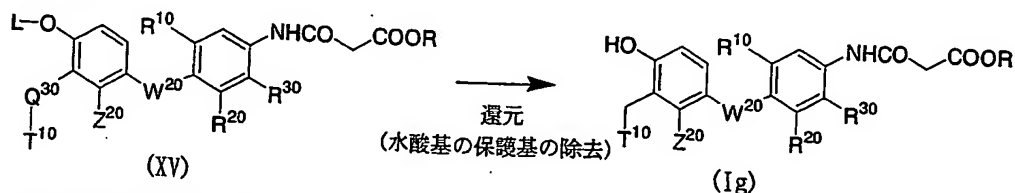
化合物 (XII) と 1 ~ 1.5 当量の化合物 (XIII) とを、アセトン、
 5 N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下、通常室温 ~ 還流温度で 1 ~ 48 時間反応させることにより、化合物 (XIV) が得られる。

工程 2

得られた化合物 (XIV) を無溶媒または塩化メチレン等の不活性溶媒中、
 10 トリフルオロ酢酸等の強酸の存在下、通常室温 ~ 還流温度で 1 ~ 48 時間処理して転位させることにより、化合物 (If) が得られる。

本発明の前記一般式 (I') で表される化合物の中、下記一般式 (Ig) で表される化合物は、下記のスキーム 8 により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム 8



(式中の Q³⁰ はヒドロキシメチレン基またはカルボニル基を表し、L、R、R

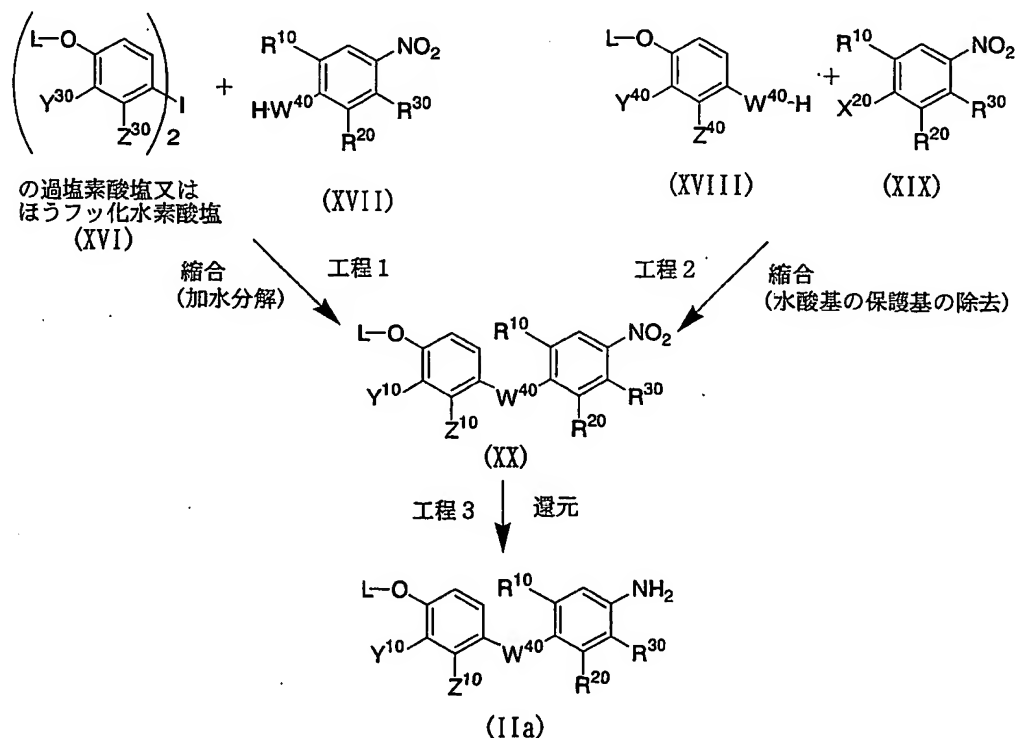
¹⁰、 R^{20} 、 R^{30} 、 T^{10} 、 W^{20} および Z^{20} は前記と同じ意味をもつ)

化合物 (XV) を、塩化メチレン等の溶媒中、トリエチルシランとトリフル
 オロ酢酸を用いて、通常 0°C ~ 還流温度で 1 ~ 48 時間還元した後、必要に応
 じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去する
 5 ことにより、化合物 (Ig) が得られる。

また、化合物 (XV) をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢
 酸エチル、酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒の存在下、通常室温 ~ 還
 流温度で 1 ~ 48 時間 1 ~ 5 気圧にて接触水素添加して還元した後、必要に応
 じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去する
 10 ことにより、化合物 (Ig) が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (II) の化合
 物の中、下記一般式 (IIa) の化合物は、例えば、下記のスキーム 9 により
 表される反応に従い製造することができる。

スキーム 9



15 [式中の W^{40} は酸素原子または硫黄原子を表し、 Y^{30} は C_{1-6} アルキル基、6
 ークロロー 3 ーピリダジニルメチル基または一般式 $-Q^{10}-T^{10}$ (式中の Q^{10}

- ⁰および T^{10} は前記と同じ意味をもつ)で表される基を表し、 Y^{40} は C_{1-6} アルキル基、保護基を有する6-ヒドロキシ-3-ピリダジニルメチル基または一般式 $-Q^{10}-T^{10}$ (式中の Q^{10} および T^{10} は前記と同じ意味をもつ)で表される基を表し、 Z^{30} および Z^{40} は水素原子または C_{1-3} アルコキシ基を表すか、 Y^{30} または Y^{40} と結合してテトラメチレン基を形成し、 L 、 R^{10} 、 R^{20} 、 R^{30} 、 X^{20} 、 Y^{10} および Z^{10} は前記と同じ意味をもつ]

工程 1

- 化合物(XVI)と0.7~1.5当量の化合物(XVII)とを、銅とトリエチルアミン等の塩基の存在下、塩化メチレン等の不活性溶媒中、通常0℃~室温で12~72時間反応させた後、必要に応じ、酢酸中、酢酸ナトリウムの存在下、通常0℃~室温で1~5時間処理した後、水を加えて加水分解させることにより、化合物(XX)が得られる。

工程 2

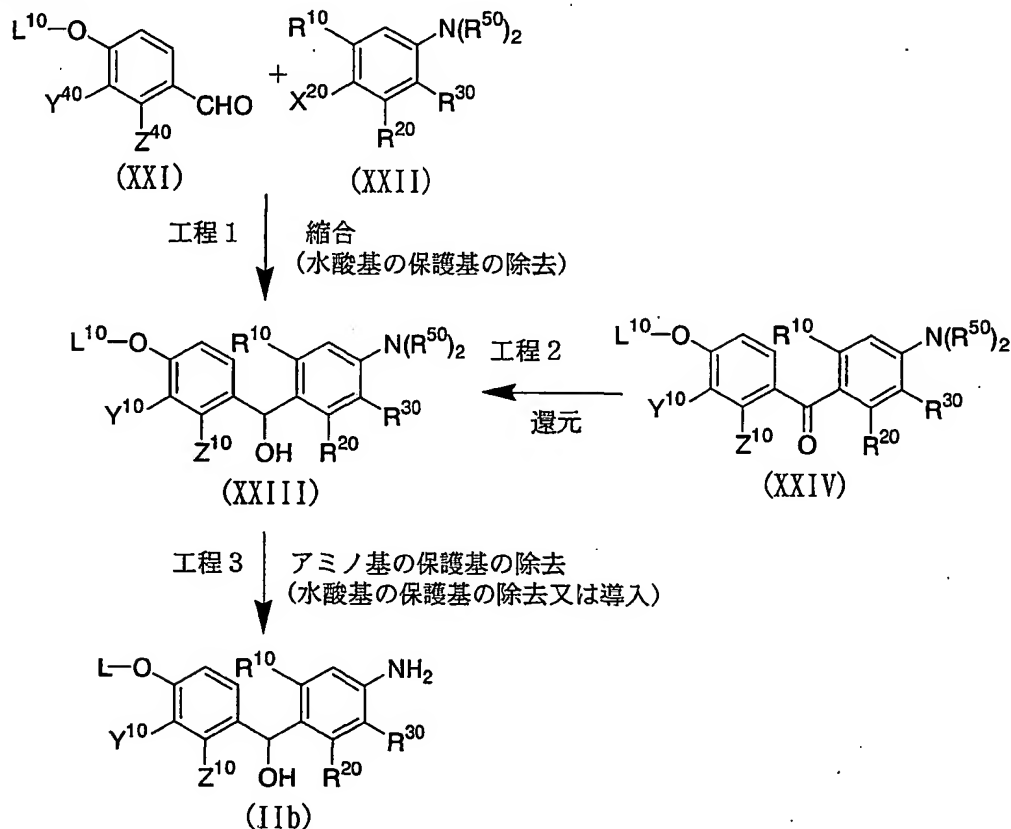
- 化合物(XVIII)と0.7~1.5当量の化合物(XX)とを、炭酸カリウム等の塩基の存在下、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド等の不活性溶媒中、通常0℃~還流温度で3~24時間反応させた後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物(XX)が得られる。

工程 3

- 得られた化合物(XX)を、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温~還流温度で1~48時間1~5気圧にて接触水素添加して還元することにより、化合物(IIa)が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (I I) の化合物の中、下記一般式 (I I b) の化合物は、例えば、下記のスキーム 10 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 10



(式中の L^{10} は水酸基の保護基を表し、 R^{50} はアミノ基の保護基を表し、 L 、
5 R^{10} 、 R^{20} 、 R^{30} 、 X^{20} 、 Y^{10} 、 Y^{40} 、 Z^{10} および Z^{40} は前記と同じ意味をもつ)

工程 1

化合物 (XXII) をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒に溶解し、1~1.5当量の *tert*-ブチルリチウム等の有機リチウムと $-100 \sim -78^\circ\text{C}$ で
10 20分~1時間反応させた後、0.7~1.5当量の化合物 (XXI) と $-100^\circ\text{C} \sim$ 室温で30分~2時間反応させ、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (XXIII) が得られる。

工程 2

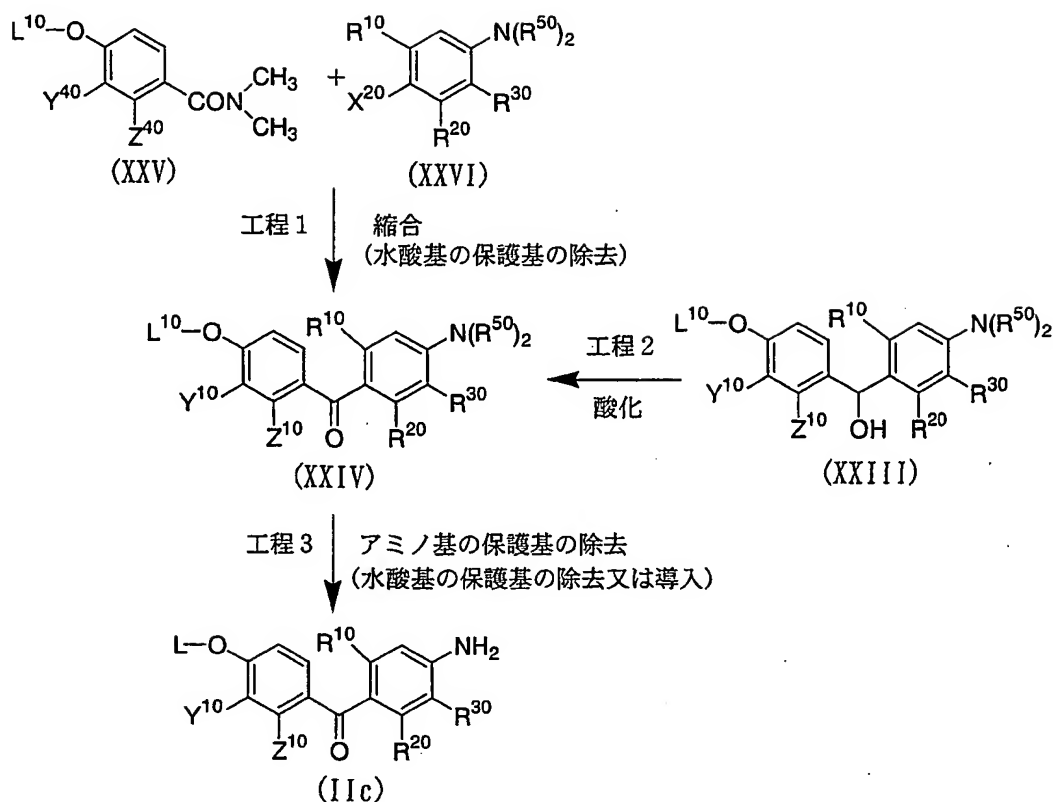
化合物 (XXIV) を、メタノール、酢酸、テトラヒドロフラン等の極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いて、0℃～還流温度で1～48時間還元することにより、化合物 (XXIII) が得られる。

- 5 また、化合物 (XXIV) をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元することにより、化合物 (XXIII) が得られる。

工程 3

- 10 得られた化合物 (XXIII) において、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (IIb) が得られる。
- 15 前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (II) の化合物の中、下記一般式 (IIc) の化合物は、例えば、下記のスキーム11により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 11



(式中の L 、 L^{10} 、 R^{10} 、 R^{20} 、 R^{30} 、 R^{50} 、 X^{20} 、 Y^{10} 、 Y^{40} 、 Z^{10} および Z^{40} は前記と同じ意味をもつ)

工程 1

- 化合物 (XXVI) をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒に溶解し、1～1.5 当量の *tert*-ブチルリチウム等の有機リチウムと $-100 \sim -78^\circ\text{C}$ で 20 分～1 時間反応させた後、0.7～1.5 当量の化合物 (XXV) と -100°C ～室温で 30 分～2 時間反応させ、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (XXIV) が得られる。

10 工程 2

化合物 (XXIII) を、塩化メチレン等の不活性溶媒中、二酸化マンガ、過マンガン酸カリウム等の酸化剤を用いて、通常 0°C ～還流温度で 1～72 時間酸化することにより、化合物 (XXIV) が得られる。

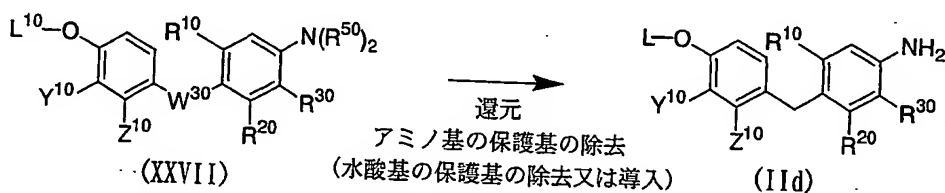
工程 3

- 15 得られた化合物 (XXIV) において、アミノ基の保護基の種類に応じ、常

法により適宜処理して保護基を除去した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (I c) が得られる。

- 5 前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (I I) の化合物の中、下記一般式 (I I d) の化合物は、例えば、下記のスキーム 12 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 12

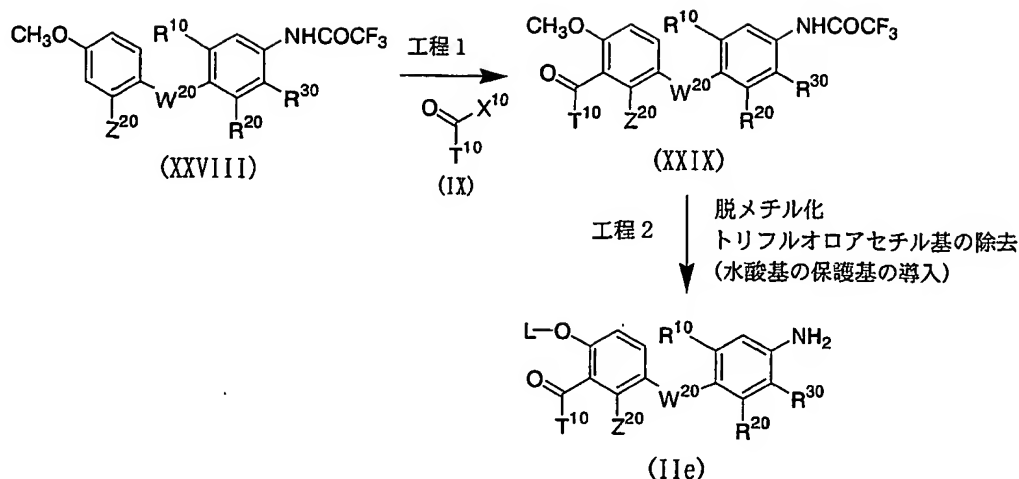


(式中の L、L¹⁰、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、R⁵⁰、W³⁰、Y¹⁰および Z¹⁰ は前記と同じ意味をもつ)

- 10 化合物 (XXVII) を、塩化メチレン等の溶媒中、トリエチルシランとトリフルオロ酢酸を用いて、通常 0℃～還流温度で 1～48 時間還元し、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (II d) が得られる。
- 15 また、化合物 (XXVII) をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で 1～48 時間 1～5 気圧にて接触水素添加して還元し、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去
- 20 することにより、化合物 (II d) が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (I I) の化合物の中、下記一般式 (I I e) の化合物は、例えば、下記のスキーム 13 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 13



(式中の L 、 R^{10} 、 R^{20} 、 R^{30} 、 T^{10} 、 W^{20} 、 X^{10} および Z^{20} は前記と同じ意味をもつ)

工程 1

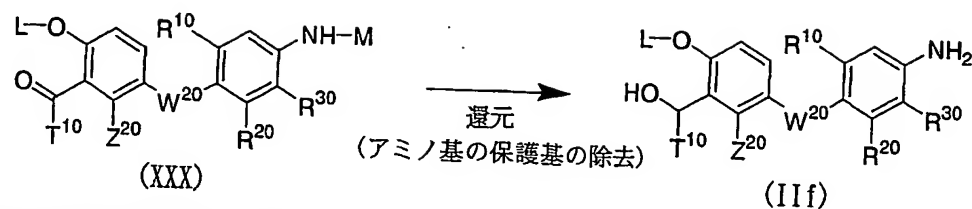
化合物 (XXVIII) を 1～1.5 当量の化合物 (IX) で、四塩化チタン等のルイス酸またはトリフルオロメタンスルホン酸無水物の存在下、塩化メチレン等の溶媒中、通常 0°C ～室温で 3～72 時間フリーデルクラフツ反応によりアシル化反応を行うことにより、化合物 (XXIX) が得られる。

工程 2

得られた化合物 (XXIX) を塩化メチレン等の溶媒中、四塩化チタン等のルイス酸または濃臭化水素酸-酢酸の存在下、通常室温～還流温度で 3～72 時間処理するか、或いは塩化メチレン等の溶媒中、四塩化錫および三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等の三ハロゲン化ホウ素の存在下、通常 -78°C ～還流温度で 1～24 時間処理してメチル基を除去した後、常法に従いアルカリ存在下にトリフルオロアセチル基を除去し、必要に応じ、水酸基に適切な保護基を常法により導入することにより、化合物 (IIe) が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (II) の化合物の中、下記一般式 (II f) の化合物は、例えば、下記のスキーム 14 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 14



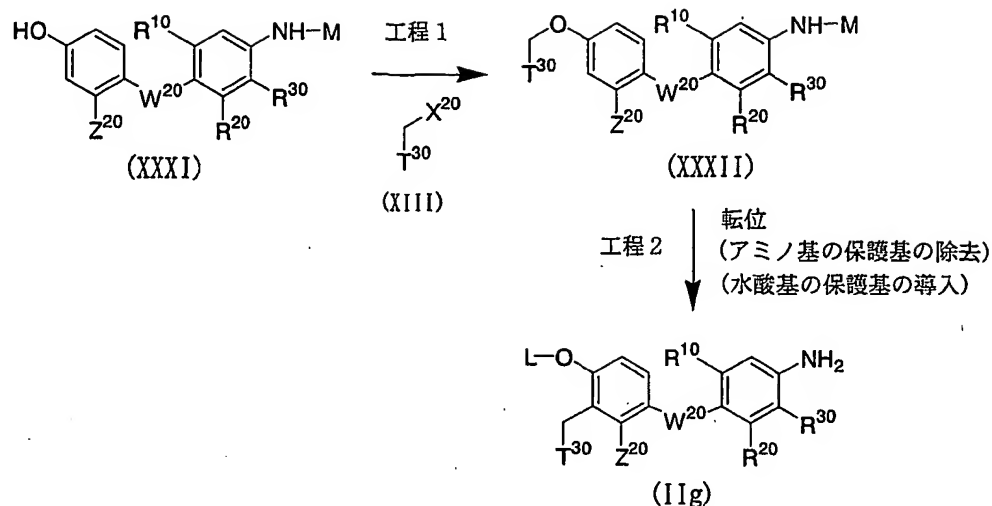
(式中のMは水素原子またはアミノ基の保護基を表し、L、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、T¹⁰、W²⁰およびZ²⁰は前記と同じ意味をもつ)

化合物 (XXX) を、メタノール、酢酸等の極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド等の還元剤を用いて、0℃～還流温度で1～48時間還元した後、必要に応じ、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (II f) が得られる。

また、化合物 (XXX) をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元した後、必要に応じ、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (II f) が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (II) の化合物の中、下記一般式 (II g) の化合物は、例えば、下記のスキーム 15 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 15



(式中の L 、 M 、 R^{10} 、 R^{20} 、 R^{30} 、 T^{30} 、 W^{20} 、 X^{20} および Z^{20} は前記と同じ意味をもつ)

工程 1

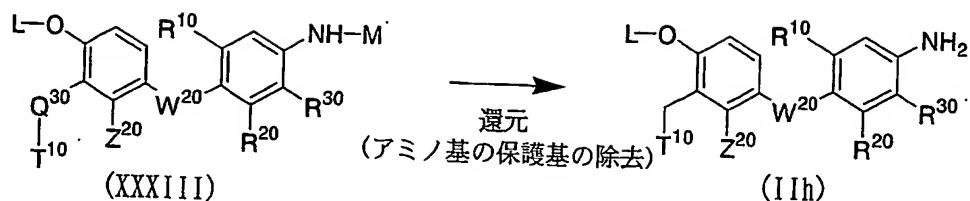
化合物 (XXXI) と 1～1.5 当量の化合物 (XIII) とを、アセトン、
 5 N 、 N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下、通常室温～還流温度で 1～48 時間反応させることにより、化合物 (XXXII) が得られる。

工程 2

得られた化合物 (XXXII) を無溶媒または塩化メチレン等の不活性溶媒
 10 中、トリフルオロ酢酸等の強酸の存在下、通常室温～還流温度で 1～48 時間処理して転位させた後、必要に応じ、アミノ基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去し、必要に応じ、水酸基に適当な保護基を常法により導入することにより、化合物 (IIg) が得られる。

15 前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (II) の化合物の中、下記一般式 (IIh) の化合物は、例えば、下記のスキーム 16 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 16



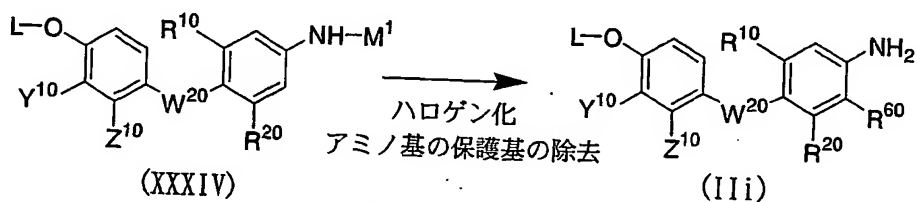
(式中のL、M、 Q^{30} 、 R^{10} 、 R^{20} 、 R^{30} 、 T^{10} 、 W^{20} および Z^{20} は前記と同じ意味をもつ)

化合物 (XXXIII) を、塩化メチレン等の溶媒中、トリエチルシランとトリフルオロ酢酸を用いて、 0°C ～還流温度で1～48時間還元した後、必要に応じて、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (IIh) が得られる。

また、化合物 (XXXIII) をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元した後、必要に応じて、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (IIh) が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (II) の化合物の中、下記一般式 (IIi) の化合物は、例えば、下記のスキーム 17 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 17



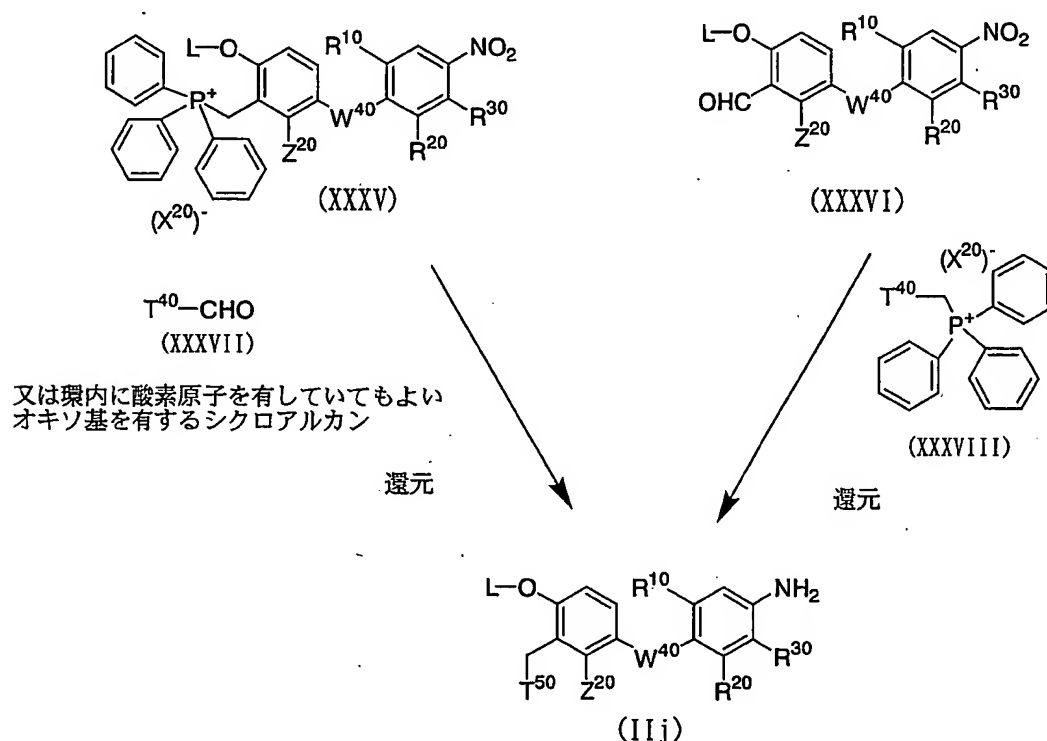
(式中の M^1 はアミノ基の保護基を表し、 R^{60} はハロゲン原子を表し、L、 R^{10} 、 R^{20} 、 W^{20} 、 Y^{10} および Z^{10} は前記と同じ意味をもつ)

化合物 (XXXIV) を、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、N-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジニウム-2-スルホネート等のハロゲン化剤を用いて、室温～還流温度で12

～24時間ハロゲン化した後、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物(IIi)が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(II)の化合物の中、下記一般式(IIj)の化合物は、例えば、下記のスキーム18により表される反応に従い製造することができる。

スキーム18



(式中のT⁴⁰は非置換または置換アリール基、または環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキル基を表し、T⁵⁰は非置換またはアリールメチル基、環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキル基、または環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキルメチル基を表し、L、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、W⁴⁰、X²⁰およびZ²⁰は前記と同じ意味をもつ)

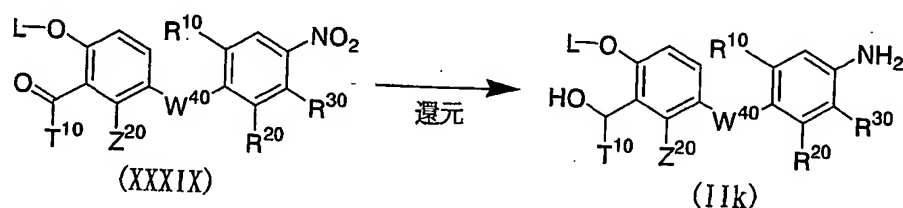
化合物(XXXV)または(XXXVI)と0.7～1.5当量の化合物(XXXVII)または(XXXVII I)とを、アルゴン等の不活性ガスの雰囲気下、テトラヒドロフラン、塩化メチレン等の不活性溶媒中、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、通常0℃～還流温

度で1～24時間反応させた後、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元することにより、化合物(IIj)が得られる。

5

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(II)の化合物の中、下記一般式(IIk)の化合物は、例えば、下記のスキーム19により表される反応に従い製造することができる。

スキーム19



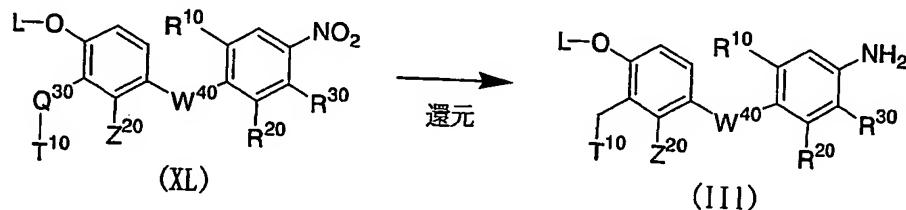
10 (式中のL、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、T¹⁰、W⁴⁰およびZ²⁰は前記と同じ意味をもつ)

化合物(XXXIX)をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物(IIk)が得られる。

15

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(II)の化合物の中、下記一般式(III)の化合物は、例えば、下記のスキーム20により表される反応に従い製造することができる。

スキーム20



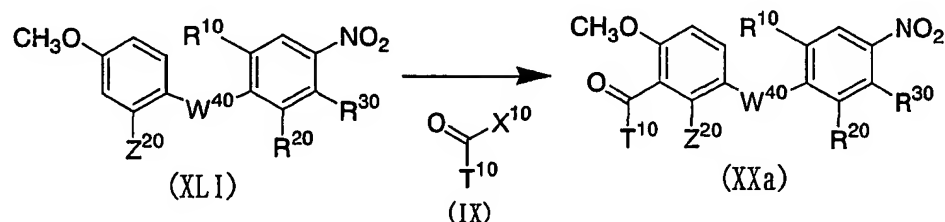
20 (式中のL、Q³⁰、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、T¹⁰、W⁴⁰およびZ²⁰は前記と同じ意味をもつ)

また、化合物 (XL) をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元することにより、化合物 (III) が得られる。

5

前記製造方法において用いられる前記一般式 (XX) の化合物の中、下記一般式 (XXa) の化合物は、例えば、下記のスキーム21により表される反応に従い製造することができる。

スキーム21



(式中のR¹⁰、R²⁰、R³⁰、T¹⁰、W⁴⁰、X¹⁰およびZ²⁰は前記と同じ意味をもつ)

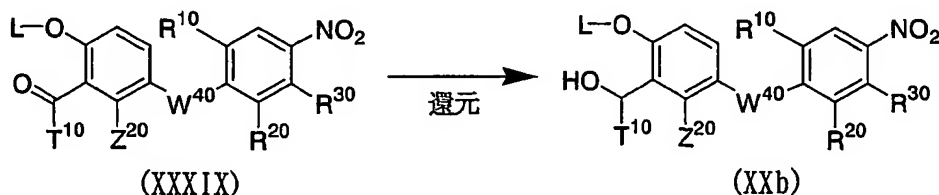
10

化合物 (XLI) を1～1.5当量の化合物 (IX) で、四塩化チタン等のルイス酸またはトリフルオロメタンスルホン酸無水物の存在下、塩化メチレン等の溶媒中、通常0℃～室温で3～72時間フリーデルクラフツ反応によりアシル化反応を行うことにより、化合物 (XXa) が得られる。

15

前記製造方法において用いられる前記一般式 (XX) の化合物の中、下記一般式 (XXb) の化合物は、例えば、下記のスキーム22により表される反応に従い製造することができる。

スキーム22



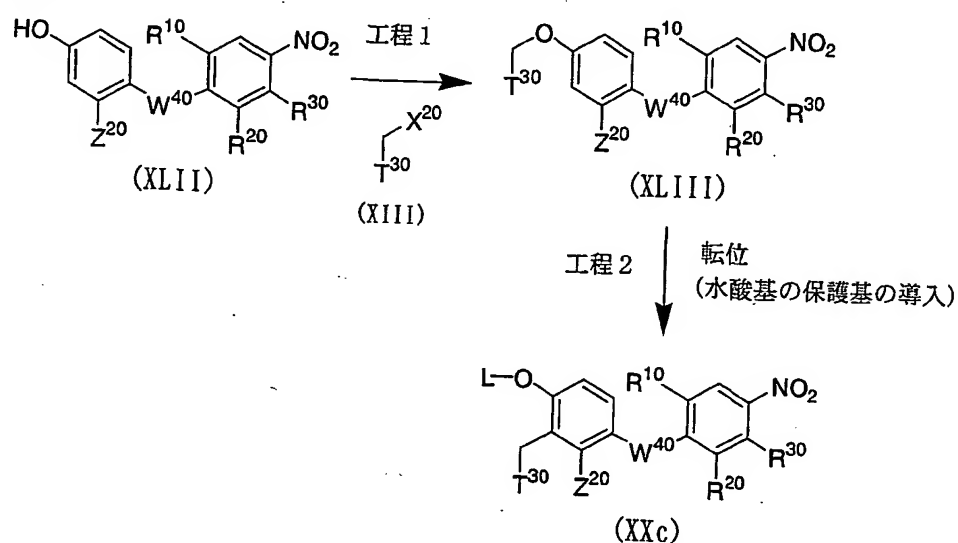
(式中のL、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、T¹⁰、W⁴⁰およびZ²⁰は前記と同じ意味を

もつ)

化合物 (XXXIX) を、メタノール、酢酸等の極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド等の還元剤を用いて、通常 0℃～室温で 1～48 時間還元することにより、化合物 (XXb) が得られる。

前記製造方法において用いられる前記一般式 (XX) の化合物の中、下記一般式 (XXc) の化合物は、例えば、下記のスキーム 23 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 23



10 (式中の L、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、T³⁰、W⁴⁰、X²⁰ および Z²⁰ は前記と同じ意味をもつ)

工程 1

化合物 (XLII) と 1～1.5 当量の化合物 (XIII) とを、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下、通常室温～還流温度で 1～48 時間反応させることにより、化合物 (XLIII) が得られる。

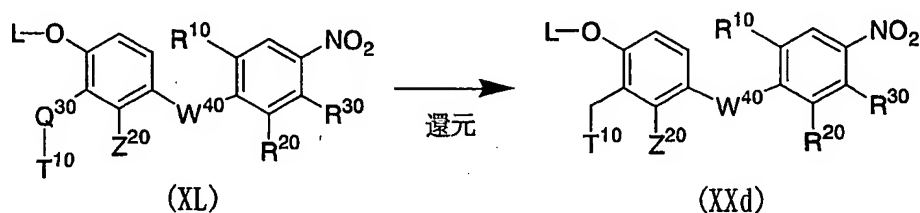
工程 2

得られた化合物 (XLIII) を無溶媒または塩化メチレン等の不活性溶媒中、トリフルオロ酢酸等の強酸の存在下、通常室温～還流温度で 1～48 時間

処理して転位させた後、必要に応じ、水酸基に適切な保護基を常法により導入することにより、化合物 (XXc) が得られる。

- 前記製造方法において用いられる前記一般式 (XX) の化合物の中、下記一般式 (XXd) の化合物は、例えば、下記のスキーム 24 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 24



(式中の L、Q³⁰、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、T¹⁰、W⁴⁰ および Z²⁰ は前記と同じ意味をもつ)

- 化合物 (XL) を、塩化メチレン等の溶媒中、トリエチルシランとトリフルオロ酢酸を用いて、通常 0℃～還流温度で 1～48 時間還元することにより、化合物 (XXd) が得られる。

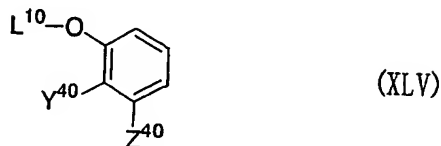
前記一般式 (XVI) で表される化合物は、公知の方法に準じて製造することができる。例えば、一般式 (XLIV)



- (式中の L、Y⁴⁰ および Z³⁰ は前記と同じ意味をもつ) で表されるフェノール誘導体をトリス (トリフルオロアセチル) ヨウ素と縮合した後、過塩素酸やほうフッ化水素酸を用いて処理することにより製造することができる。

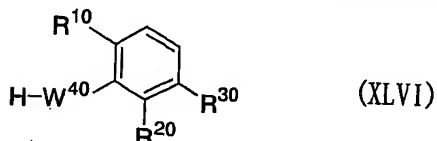
- 前記一般式 (XVII) で表される化合物は、公知の方法に準じて製造することができる。例えば、前記一般式 (XXI) で表される化合物を、m-クロロ過安息香酸等の過オキシ酸を用いて、Baeyer-Villiger 条件下に酸化し、得られたギ酸エステルを加水分解した後、必要に応じて M. S. Newman らの方法 (J. Org. Chem., Vol. 31, pp. 3980-3984 (1966)) に準じてチオフェノール誘導体へ変換すること

により製造することができる。尚、前記一般式 (XXI) で表される化合物は、例えば、一般式 (XLV)



(式中の L^{10} 、 Y^{40} および Z^{40} は前記と同じ意味をもつ) で表されるフェノール誘導体を、ジクロロメチルメチルエーテルと四塩化チタンを用いてホルミル化することにより製造することができる。

前記一般式 (XIX) で表される化合物は、公知の方法に準じて製造することができる。例えば、 W^3 が酸素原子である前記一般式 (XVII) で表される化合物をトリフルオロメタンスルホン酸と反応してエステル化した後、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、ハロゲン化リチウムの存在下に加熱攪拌することにより製造することができる。尚、前記一般式 (XVII) で表される化合物は、例えば、一般式 (XLVI)



(式中の R^{10} 、 R^{20} 、 R^{30} および W^{40} は前記と同じ意味をもつ) で表されるフェノール誘導体又はチオフェノール誘導体を酢酸-硝酸、トリフルオロ酢酸-亜硝酸ナトリウム或いはテトラフルオロホウ酸ニトロニウム等のニトロ化剤を用いてニトロ化し、必要に応じて M. S. Newman らの方法 (J. Org. Chem., Vol. 31, pp. 3980-3984 (1966)) に準じてフェノール誘導体をチオフェノール誘導体へ変換することにより製造することができる。

前記一般式 (XXII) で表される化合物は、公知の方法に準じて製造することができる。例えば、前記一般式 (XIX) で表される化合物を、酢酸、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、酸化白金やパラジウム炭素等を触媒として用いて接触水素添加により還元した後、アミノ基に適当な保護基を常法により導入することにより製造することができる。

前記一般式 (XXXV) で表される化合物は、前記一般式 (XXXVI) で

表される化合物を、メタノール、酢酸等の極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元し、得られたアルコール体をテトラヒドロフラン、塩化メチレン等の溶媒中、四臭化炭素とトリフェニルホスフィン等を用いてハロゲン化させることによりハロゲン体を得た後、トルエン等の溶媒中、トリフェニルホスフィンと反応させることにより製造することができる。

上記製造方法において用いられる水酸基やアミノ基の保護基については、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」T. W. Greene et al., Wiley (1999)に記載されており、反応条件に応じて適宜選択して使用することができる。

前記製造方法において得られる化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法等により単離精製することができる。

本発明の有効成分である前記一般式 (I) で表される化合物は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基との塩、アルギニン、リジン、チロシンアミド等の有機塩基との付加塩を挙げることができる。

本発明の有効成分である前記一般式 (I) で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

本発明の有効成分である前記一般式 (I) で表される化合物において、不斉炭素原子が存在する場合、R配置の化合物、S配置の化合物およびその混合物のいずれも含む。また本発明の有効成分である前記一般式 (I) で表される化合物において、幾何学異性体が存在する場合、シスおよびトランス配置の化合物のいずれも含む。

本発明の肝癌の予防または再発抑制剤を実際の治療に用いる場合、用法に応じて種々の剤型のものが経口または非経口的に使用される。このような剤型とし

ては例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤などの経口剤、または注射剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤などの非経口剤を挙げることができる。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じて適当な賦形剤、滑沢剤、結合剤、
5 崩壊剤、溶剤、希釈剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤、防腐剤、矯味矯臭剤などの医薬品添加物を選択し、当該分野で周知の方法に従って調剤することにより、製造することができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーン
10 スターチ、結晶セルロースなどの有機賦形剤、および軽質無水珪酸、リン酸カルシウム、炭酸カルシウムなどの無機賦形剤を挙げることができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、
15 無水珪酸などを挙げることができる。結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、アラビアゴム末、ゼラチンなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチル
15 スターチナトリウム、コーンスターチ、架橋ポリビニルピロリドンなどを挙げることができる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール（例えば、エタノール、プロ
20 パノール、イソプロパノール、1, 2-プロピレングリコールなど）、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、ヒマシ油などが挙げられる。溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤としては、例えば、ラウリル
25 硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、ステアリルトリエタノールアミン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの界面活性剤、およびポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙

げられる。

等張化剤として、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛
5 化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

矯味矯臭剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、ステビアなどの甘味剤、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などの酸味剤、およびレモン、ライム、オレンジ、メントールなどの香料を挙げることができる。
10

例えば、散剤は、有効成分に、必要に応じて適当な賦形剤、滑沢剤などを加え、よく混和することにより調製することができる。

錠剤は、有効成分に、必要に応じて適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤などを添加し圧縮成形することにより調製することができる。さらに錠剤は必
15 要に応じて、適宜コーティングを施し、フィルムコート錠、糖衣錠、腸溶性皮錠などにすることができる。

カプセル剤は、有効成分に、必要に応じて適切な賦形剤、滑沢剤などを加え、よく混和した後、あるいは又、常法により、顆粒あるいは細粒とした後、適切なカプセルに充填することにより調製することができる。

20 本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね1 μ g ~ 100 mg の範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.1 μ g ~ 30 mg の範囲で、一回または数回
25 に分けて適宜投与することができる。

本発明の有効成分である前記一般式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩と、インターフェロン α 、NIK-333、およびウルソデオキシコール酸から選択される少なくとも1種とを組み合わせる医薬は、これらの有効成分を別々にまたは同時に、薬理学的に許容される賦形剤、崩壊

剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などと混合し、医薬組成物として経口または非経口的に投与することができる。このとき有効成分を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化したものを、別々に、同時に、または時間差をおいて同一対象に投与してもよい。

本発明の有効成分である前記一般式 (I) で表される化合物またはその薬理的に許容される塩と、インターフェロン α 、NIK-333、およびウルソデオキシコール酸から選択される少なくとも1種とを組み合わせる医薬において、薬剤の配合比は、患者の年齢、性別、および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせなどにより、適宜選択することができる。

本発明の医薬組成物は、肝発癌のリスクのある疾患（例えば、B型もしくはC型肝炎ウイルス性慢性肝炎、または肝硬変など）に罹患する患者、あるいは肝癌根治治療（肝切除、経皮的エタノール注入療法、肝動脈塞栓療法、経皮的マイクロ波凝固療法など）後に肝癌の再発のリスクのある患者への使用に特に好適である。

〔発明を実施するための最良の形態〕

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

20 (試験例1)

受容体結合試験

昆虫細胞で発現した、遺伝子組み替えヒト甲状腺ホルモン受容体 α または β (Miyamoto Tら, J Biol Chem, 272 (12) 7752-8, (1997)) を、0.4 M KCl, 1 mM $MgCl_2$, 10 mM Tris-HCl, 1 mM dithiothreitol (pH 8.0) の緩衝液中で、L-3, 5, 3' - [^{125}I] - Triiodothyronine ($[^{125}I]$ - T3, 0.95 nM, 160 Ci/mmol, NENの放射性同位体をSigmaのT3で希釈して作成) および所定濃度の薬物とともに、ガラス試験管を用いて0.5 mL/tubeで、氷浴中、16-48時間インキュベートした。インキュベート終了

後、上記緩衝液に懸濁したイオン交換樹脂（室町化学，Dowex 1-X8，80 mg/mL）を、0.5 mL/tube で加え、試験管を攪拌した。樹脂が沈殿するのを待って、攪拌をさらに2回同様に繰り返し、1℃に冷却した遠心分離機（KUBOTA，8800）で1000 rpm、5分間遠心した。上清0.5 mlを別のチューブに移し、 γ カウンタで上清中の放射活性を測定し、受容体に結合したT3の量を測定した。なお、本結合実験に用いる遺伝子組換え甲状腺ホルモン受容体の量は、上述の実験系において、受容体添加量の用量反応性曲線をあらかじめ作成し、T3の結合量が添加受容体量と比例する範囲で妥当なカウントが得られる量を使用した。

- 10 T3のK_d値は、 $[^{125}\text{I}]$ -T3の濃度を変化させて結合量を測定し、常法にしたがってスキャッチャードプロットを行いそれに基づいて算出した。本法によるT3のK_i値は、 α および β 受容体に対してそれぞれ、0.268 nMおよび0.304 nMであった。

- 15 K_i値の算出は、各薬物のIC₅₀の値から、以下の計算式によって算出し、その結果を下記の表1に示した。

$$K_i \text{ (nM)} = [\text{IC}_{50}] / (1 + K_d / 0.95)$$

(表1)

化合物番号	β 受容体に対する K _i 値 (nM)	α 受容体に対する K _i 値 (nM)
39	0.69	20.41

(試験例2)

- 20 肝グルタチオン含量、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現量、および血中T4濃度の変動評価試験

- 25 F344/N（日本エルエスシー株式会社）ラット雄9週齢を用い、薬物を1日1回2日間連続投与した。薬物は、0.15M NaCl、0.01M NaOH、40%エタノールに溶解して、30 nmol/kg、1 ml/kgで皮下投与し、対照群には溶媒を投与した。2日目の投薬の翌日午後に、エーテル麻酔で下腹部大動脈より全血採血し、凝固後血清を遠心分離して、血中の3，

5, 3', 5'-テトラヨード-L-サイロニン (T₄) を全身性作用の指標として市販のラジオイムノアッセイキット (栄研化学、I-AC16) を用いて測定した。

肝臓中のグルタチオン (GSH) の測定は、0.2~0.5 gのラット肝臓
5 に対し、重量の20倍の5%メタリン酸(w/v)を加え、テフロンホモジナイザーでホモジナイズ後、市販のグルタチオン評価キット(カルピオケム、Cat No. 354102)を用いて付属のマニュアルに従って定量した。

また、肝臓中エストロゲンスルホトランスフェラーゼ (EST) の発現量は、ESTをコードするmRNA発現量を指標として以下のように測定した。ラッ
10 トの肝臓50~100 mgを採取し、1 mLのアイソゲン (登録商標) (ニッポンジーン) 中でオムニミキサー (登録商標) (ヤマト科学、μH) を用いてホモジナイズした。0.2 mLのクロロホルムを加えた後、15秒間激しく振盪し、室温に5分間放置後、12000×gで15分間、4℃にて遠心した。上清を単離し、0.5 mLのイソプロパノールを加え、5~10分間室温に放
15 置した後、12000×g、10分間、4℃にて遠心した。上清を除去し、沈殿に1 mLの70%エタノールを加え、攪拌した後、7500×g、5分間、4℃で遠心した。沈殿を風乾し、0.5 mLのトリス-エチレンジアミン四酢酸緩衝液(pH8.0)に溶解し、総RNA溶液とした。RNA溶液の吸光度(260及び280 nm)を測定し、各サンプル当たり100 ngのRNAを用いて逆転写反応-ポ
20 リメラーゼチェーン反応(RT-PCR)反応を行った。RT-PCR反応は、市販のGene Amp (登録商標) RT-PCRキット (パーキンエルマー) を用い、特に記述する部分以外は、付属マニュアルに従って行った。RT反応は、キットに付属のランダムヘキサマーをプライマーとして用いた。また、PCR反応は、5'-GGATATCCGAAGAGAAGTTGTGAAGC-3' および5'-TCAG
25 AGCTCTGCTCTAAATTTACACAGG-3' のプライマーを用いて、ラットエストロゲンスルホトランスフェラーゼ3'末端の295塩基対DNAを増幅した。PCR反応産物は、1.2%アガロースゲルにて泳動し、増幅された特異的なバンドを画像解析装置 (フルオローS マルチイメージャー (登録商標), バイオラッド) にて解析することで、総RNA中に含まれるエ

ストロゲンスルホトランスフェラーゼをコードするmRNAの相対量の指標とした。

これらの結果を表2に示した。

(表2)

5 肝臓内GSH含量、肝ESTをコードするmRNA発現量、血中T4の変動

群	GSH (nmol/g)	EST (arbitrary unit)	血中T4 (μ g/dL)
対照群	6966 \pm 22	1213 \pm 108	3.84 \pm 0.25
化合物69	5650 \pm 146*	788 \pm 135*	2.41 \pm 0.14**
化合物70	5324 \pm 178*	520 \pm 28**	2.29 \pm 0.20**
化合物77	5869 \pm 156*	505 \pm 80**	2.56 \pm 0.11**
化合物78	4957 \pm 143**	460 \pm 39**	2.03 \pm 0.08**
化合物79	6291 \pm 275	510 \pm 7	3.26 \pm 0.17*
T3	5853 \pm 207*	684 \pm 133*	0.67 \pm 0.03**

数値：平均値 \pm 標準偏差

*, ** および ***: $P < 0.05$, 0.01 および 0.001 vs 対照群 (Student's t検定)

10 このように本発明の化合物は、肝臓内GSH含量および肝EST発現量を顕著に低下させるが、全身性作用の指標である血中T4への影響は極めて軽微であり、肝臓選択的な作用を示した。

(試験例3)

インビトロ細胞増殖抑制作用

15 ヒト肝癌細胞HepG2細胞(大日本製薬)を、24穴プレートに 10^4 細胞/ウェルで播種し、薬物と共に10%FCSを含むDMEMで培養した。被験化合物およびインターフェロン α (スミフェロン300(登録商標),住友製薬)を培地で希釈して使用した。2~3日間隔で薬物を含有する培地を新しいものに交換しながら、12日間培養を継続した。培養終了時に、上清の培地を除去

し、0.5 mLの氷冷したダブルペッコリン酸緩衝液 (PBS) で一回洗浄後、トリプシンを加えて細胞をプレートから剥がした後、トリパンプルー染色を行って、生細胞数を計測した。結果を表3に示した。

(表3)

5 Hep G2 細胞増殖抑制作用

群	生細胞数 (10^4 細胞/ウェル)
対照群	33.5 ± 0.76
化合物70 $10 \mu\text{M}$	$24.8 \pm 1.54^{***}$
IFN 100 IU/mL	$28.2 \pm 0.64^{***}$
IFN 1000 IU/mL	$21.5 \pm 2.13^{**}$
IFN 10000 IU/mL	$11.1 \pm 1.28^{***}$
化合物70 $10 \mu\text{M}$ + IFN 100 IU/mL	$18.4 \pm 2.31^{***, \#}$
化合物70 $10 \mu\text{M}$ + IFN 1000 IU/mL	$13.4 \pm 1.02^{***, \#}$
化合物70 $10 \mu\text{M}$ + IFN 10000 IU/mL	$5.6 \pm 0.44^{***, \#}$

数値：平均値±標準偏差

** および ***: $P < 0.01$ および 0.001 vs 対照群

: $P < 0.001$ vs 化合物70無し

10 (試験例4)

ラット肝腫瘍抑制試験

雄のフィッシャーF344ラット用い、7週齢時にジエチルニトロサミン (DEN、 150 mg/kg) を単回腹腔内投与した。9週齢時より2-アセチルアミノフルオレン (2-AAF、 7.5 mg/kg) を2週間反復経口投与し、2-AAF投与期間中の10週齢時に2/3部分肝切除を施して肝腫瘍を誘発した。これらのラットを被験薬物投与群および対照群 (各8匹/群) に群分けし、被験薬物投与群には被験薬物を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁したものを40、100および $250 \mu\text{g/kg}$ の用量となるように16週齢時より3週間経口投与した。同様に0.5%カルボキシメチル

セルロース水溶液を投与し、対照群とした。

被験薬物投与群および対照群の投与開始日および終了日に体重を測定し、投与2日目および終了日に前日からの1日摂餌量を測定した。

その結果は下記の表4 および表5 に示す通りであり、本発明の化合物は体重
5 に影響を与えず、また摂餌量を有意に増加させた。

(表4)

体重

群	投与開始日 体重 (g)	投与終了日 体重 (g)
対照群	260.4±12.2	273.4±13.1
化合物70 40 µg/kg	259.4±12.2	282.8±15.0
化合物70 100 µg/kg	260.1±10.0	284.5±11.7
化合物70 250 µg/kg	259.8±10.4	284.3±11.7

数値：平均値±標準偏差

(表5)

10 摂餌量

群	投与2日目 摂餌量 (g)	投与最終日 摂餌量 (g)
対照群	15.6±1.4	15.6±1.7
化合物70 40 µg/kg	14.8±1.2	17.4±1.5*
化合物70 100 µg/kg	15.7±1.0	17.5±1.0*
化合物70 250 µg/kg	16.0±1.4	17.5±1.1*

数値：平均値±標準偏差

* : $p < 0.05$

最終投与翌日に全てのラットを剖検し、肝臓を10%リン酸緩衝ホルマリン液にて固定した。この肝臓を常法に従いパラフィン包埋ブロックとし、抗胎盤
15 型グルタチオンS-トランスフェラーゼ (GSTP) 抗体 (株式会社医学生物

学研究所) による免疫組織化学的染色切片を作製した。これらの切片について、GSTP陽性変異巣数およびGSTP陽性変異巣の面積比を下式に従い計測した(全自動画像解析装置LUZEX3; 株式会社ニコン)。結果を表6に示した。

$$\text{GSTP陽性変異巣数 (個/cm}^2\text{)} = \frac{\text{GSTP陽性変異巣数}}{\text{肝臓の総面積}}$$

$$\text{GSTP陽性変異巣の面積比 (\%)} = \frac{\text{GSTP陽性変異巣の総面積}}{\text{肝臓の総面積}}$$

5

(表6)

GSTP陽性変異巣数およびGSTP陽性変異巣の面積比

群および用量	GSTP陽性変異巣数 (個/cm ²)	GSTP陽性変異巣 の面積比 (%)
対照群	59.4±10.4	62.1±11.1
化合物70 40 μg/Kg	47.2±3.1	40.7±8.9**
化合物70 100 μg/Kg	34.3±3.5**	37.2±11.3**
化合物70 250 μg/Kg	32.9±3.9**	31.6±7.7**

数値: 平均値±標準偏差

** : p < 0.01

10 このように本発明の化合物は癌または前癌病変のマーカー酵素であるGSTPが発現した変異巣数および面積比を有意に低下させた。

また剖検時に腹部大動脈より採血し、血漿中のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリンホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH) およびγ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 量を7150形自動分析装置 (日立製作所) を用いて測定した。結果を表7に示した。

15

(表 7)

群	ALT (U / l)	ALP (U / l)	LDH (U / l)	GGT (IU / l)
対照群	107.75 ±28.50	1126.88 ±99.49	943.13 ±342.22	43.50 ±12.27
化合物70 250 µg/kg	102.50 ±16.45	1163.38 ±83.20	596.50 ±284.93 [*]	15.75 ±5.09 ^{***}

数値：平均値±標準偏差

^{*} : p<0.05, ^{***} : p<0.001

5 このように本発明の化合物はLDH、および癌または前癌状態で増加する血中のマーカー酵素であるGGTを有意に低下させ、ALTおよびALPに影響しなかった。

このように本発明の化合物は、体重、摂餌量および肝機能に悪影響を与えることなく有意な肝腫瘍抑制作用を示した。

10 (試験例 5)

心毒性試験

15 正常Wistarラット雄6週齢に対して、薬物として被験化合物およびT3を1日1回14日間経口投与し、最終投薬日の翌日に、エーテル麻酔下にて全血採血後、心臓を摘出し重量を測定した。薬物は、5%エタノール、0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)に懸濁または溶解して5mL/kgで投与し、対照群には溶媒を投与した。結果を表8に示した。

(表 8)

心重量

群および投与量 (nmol/kg)		心重量 (体重%)
化合物70	0	0.307 ± 0.008
化合物70	5	0.310 ± 0.008
化合物70	15	0.321 ± 0.014
化合物70	50	0.333 ± 0.012
化合物70	150	0.334 ± 0.010
化合物70	500	0.316 ± 0.017
T 3	0	0.322 ± 0.011
T 3	10	0.314 ± 0.012
T 3	30	0.338 ± 0.008
T 3	100	0.369 ± 0.009**
T 3	300	0.425 ± 0.007***

数値：平均値±標準偏差

** および ***: $P < 0.01$ および 0.001 vs 対照群 (Student's t検定)

- 5 このようにT 3が100 nmol/kgより用量依存的な心重量の増加を示したのに対し、本発明の化合物は心臓への影響が極めて軽微であった。

(試験例 6)

急性毒性試験

- 10 6週齢のICRマウス雄5匹に対して、被験薬物を0.5%カルボキシメチルセルロース、5%エタノールに溶解して経口投与し、投与後、31時間後に死亡例の有無を観察した。

その結果は下記の表9に示す通りであり、本発明の化合物は100mg/kgの用量で死亡例がみられず、極めて高い安全性を示した。

(表 9)

化合物番号	用量 (mg/kg)	死亡例
70	100	0/5

(参考例 1)

1-ベンジルオキシ-2-イソプロピルベンゼン

- 5 2-イソプロピルフェノール 21.8 g をアセトニトリル 100 mL に溶かし、ベンジルブロミド 18.8 mL と炭酸カリウム 27 g を加え、29 時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、1-ベンジルオキシ-2-イソプロピルベンゼン 35.7 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.24 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.42 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 5.08 (2H, s), 6.88-6.97 (2H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.22-7.25 (1H, m), 7.30-7.47 (5H, m)

15 (参考例 2)

参考例 1 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

2, 6-ジベンジルオキシアセトフェノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.50 (3H, s), 5.09 (4H, s), 6.60 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.19 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.23-7.45 (10H, m)

20

1-ベンジルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.68-1.90 (4H, m), 2.60-2.90 (4H, m), 5.06 (2H, s), 6.65-6.78 (2H, m), 6.98-7.12 (1H, m), 7.22-7.53 (5H, m)

25

(参考例 3)

2, 3, 6-トリクロロ-4-ニトロフェノール

2, 3, 6-トリクロロフェノール 3.58 g をトリフルオロ酢酸 15 mL に懸濁させ、亜硝酸ナトリウム 4.02 g を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を氷水 100 mL と塩化メチレン 100 mL の混合液に加え、室温にて 2 時間攪拌した。有機層を分離し、水層を塩化メチレンにて抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンより結晶化し、2, 3, 6-トリクロロ-4-ニトロフェノール 3.28 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 6.47 (1H, s), 8.01 (1H, s)

10 (参考例 4)

参考例 3 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

2, 3, 6-トリメチル-4-ニトロフェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.24 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.42 (3H, s), 5.13 (1H, s), 7.61 (1H, s)

15

(参考例 5)

4-ヨード-3, 5-ジメチルニトロベンゼン

トリフルオロメタンスルホン酸 2, 6-ジメチル-4-ニトロフェニル 9.15 g を N, N-ジメチルアセトアミド 30 mL に溶かし、ヨウ化リチウム 12.3 g を加え、アルゴン雰囲気下 150°C にて 3.5 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、活性炭で処理し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣にヘキサンを加えて結晶化し、4-ヨード-3, 5-ジメチルニトロベンゼン 5.21 g を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.58 (6H, s), 7.89 (2H, s)

(参考例 6)

4-ヨード-3, 5-ジメチルアニリン

4-ヨード-3, 5-ジメチルニトロベンゼン 4.58 g を酢酸エチル 15

mLに溶かし、酸化白金（I V）458mgを加え、室温にて水素雰囲気下常圧で3時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、4-ヨード-3,5-ジメチルアニリン4.06gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.37 (6H, s), 3.55 (2H, brs), 6.46
5 (2H, s)

(参考例7)

3-*m*-トリルプロピオン酸メチル

3-メチルベンズアルデヒド8.77gとホスホノ酢酸トリメチル12mL
10 をテトラヒドロフラン20mLに溶かし、氷冷下カリウム *tert*-ブトキシ
ド9.99gを数回に分けて加えた。アルゴン雰囲気下室温にて一晩攪拌した。
反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を2mol/L水酸
化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで
乾燥後、減圧濃縮し、3-*m*-トリルアクリル酸メチル10.8gを得た。得
15 られた3-*m*-トリルアクリル酸メチル6.28gを酢酸エチル20mLに溶
かし、10%パラジウム炭素触媒635mgを加え、室温にて水素雰囲気下常
圧で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、3-*m*-トリルプロ
ピオン酸メチル6.30gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.32 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=7.9H
20 z), 2.91 (2H, t, J=7.9Hz), 3.67 (3H, s), 6.97-7.03 (3H, m), 7.13-7.21
(1H, m)

(参考例8)

3-ブロモ-3-(3-ブロモメチルフェニル)プロピオン酸メチル

25 3-*m*-トリルプロピオン酸メチル1.15gとN-ブロモスクシンイミド
1.32gを四塩化炭素15mLに溶かし、4時間加熱還流した。反応混合物
を室温まで冷却後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精
製し、3-ブロモ-3-(3-ブロモメチルフェニル)プロピオン酸メチル5

19 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.21 (1H, dd, $J=6.1, 16.3\text{Hz}$), 3.34 (1H, dd, $J=9.0, 16.3\text{Hz}$), 3.71 (3H, s), 4.48 (2H, s), 5.38 (1H, dd, $J=6.1, 9.0\text{Hz}$), 7.31-7.40 (3H, m), 7.44 (1H, brs)

5

(参考例 9)

(テトラヒドロピラン-4-イリデン) 酢酸エチル

ホスホノ酢酸トリエチル 10.7 mL をテトラヒドロフラン 15 mL に溶かし、カリウム *tert*-ブトキシド 7.26 g を加え、アルゴン雰囲気下室温にて 5 分間攪拌した。反応混合物にテトラヒドロピラン-4-オン 5.0 mL を加え、アルゴン雰囲気下 60℃ にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製し、(テトラヒドロピラン-4-イリデン) 酢酸エチル 2.72 g を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.23-1.32 (3H, m), 2.31-2.35 (2H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 3.73-3.81 (4H, m), 4.11-4.20 (2H, m), 5.67-5.99 (1H, m)

(参考例 10)

20 4-テトラヒドロピラニル酢酸エチル

(テトラヒドロピラン-4-イリデン) 酢酸エチル 2.72 g をテトラヒドロフラン 15 mL に溶かし、10%パラジウム炭素触媒 (50%含水晶) 424 mg を加え、室温にて水素雰囲気下常圧で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、4-テトラヒドロピラニル酢酸エチル 3.97 g を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.28-1.40 (2H, m), 1.61-1.69 (2H, m), 1.96-2.07 (1H, m), 2.21-2.28 (2H, m), 3.36-3.46 (2H, m), 3.92-3.97 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$)

(参考例 11)

4-テトラヒドロピラニル酢酸

4-テトラヒドロピラニル酢酸エチル 3.90 g にエタノール 20 mL と 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 20 mL を加え、アルゴン雰囲気下 60℃ にて 20 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を濃塩酸で中和し、飽和食塩水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、4-テトラヒドロピラニル酢酸 2.23 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.31-1.43 (2H, m), 1.63-1.73 (2H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.27-2.32 (2H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 3.91-3.99 (2H, m), 9.5-11.2 (1H, brs)

(参考例 1 2)

4-テトラヒドロピラニルアセチルクロリド

4-テトラヒドロピラニル酢酸 2.23 g に塩化チオニル 3.4 mL を加え、50℃ にて 20 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣にトルエンを加え、減圧濃縮後、得られた残渣に再度トルエンを加え、減圧濃縮し、4-テトラヒドロピラニルアセチルクロリド 2.44 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.32-1.42 (2H, m), 1.64-1.73 (2H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.80-2.86 (2H, m), 3.37-3.46 (2H, m), 3.92-4.01 (2H, m)

(参考例 1 3)

参考例 1 2 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

シクロヘキシルアセチルクロリド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.90-1.40 (5H, m), 1.59-2.00 (6H, m), 2.75 (2H, d, $J=6.9\text{Hz}$)

(参考例 1 4)

4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド

3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド 175.0 g と炭酸カリウム 175.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 600 mL に懸濁し、氷冷下撹拌した。反応混合物にベンジルブロミド 150 mL を滴下し、室温で 6 時間撹拌した。反応混合物に希塩酸を加え酸性とし、析出物をろ取した後、ジエチルエーテル
5 で洗浄し、4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド 179.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 5.21 (2H, s), 5.82 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.33-7.52 (7H, m), 9.84 (1H, s)

10 (参考例 15)

2-ベンジルオキシ-5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)フェノール

4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド 2.38 g をベンゼン 15 mL に溶かし、エチレングリコール 5.57 g と p-トルエンスルホン酸 198 mg を加え、水を除去しながら、アルゴン雰囲気下一晩加熱還流した。
15 室温まで冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、2-ベンジルオキシ-5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)フェノール 2.70 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.96-4.04 (2H, m), 4.06-4.14 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.68 (1H, s), 5.73 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J=2.0, 8.3\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.33-7.45 (5H, m)

(参考例 16)

2-[4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-1, 3-ジオキサラン
25

2-ベンジルオキシ-5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)フェノール 506 mg、ジヒドロキシ(4-フルオロフェニル)ボラン 260 mg、酢酸銅(II) 338 mg 及びモレキュラーシーブス 4A (1/16) 500 mg に塩化メチレン 19 mL とトリエチルアミン 1.30 mL を加え、室温にて

晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）にて精製し、2－〔4－ベンジルオキシ－3－（4－フルオロフェノキシ）フェニル〕－1, 3－ジオキソラン356mgを得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.95-4.05 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 5.10 (2H, s), 5.70 (1H, s), 6.85-7.05 (5H, m), 7.10-7.40 (7H, m)

（参考例17）

4－ベンジルオキシ－3－（4－フルオロフェノキシ）ベンズアルデヒド

- 10 2－〔4－ベンジルオキシ－3－（4－フルオロフェノキシ）フェニル〕－1, 3－ジオキソラン356mgをテトラヒドロフラン20mLに溶かし、1 mol/L塩酸20mLを加え、アルゴン雰囲気下60℃にて30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、
- 15 4－ベンジルオキシ－3－（4－フルオロフェノキシ）ベンズアルデヒド340mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 5.20 (2H, s), 6.90-7.05 (4H, m), 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22-7.38 (5H, m), 7.49 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 9.88 (1H, s)

20

（参考例18）

4－ベンジルオキシ－3－（4－テトラヒドロピラニルオキシ）ベンズアルデヒド

- テトラヒドロピラン－4－オール717 μL とトリフェニルホスフィン3.15gをテトラヒドロフラン20mLに溶かし、アルゴン雰囲気下にて、氷冷
- 25 下40%ジエチルアゾジカルボキシラートのトルエン溶液5.44mLおよび4－ベンジルオキシ－3－ヒドロキシベンズアルデヒド2.29gを加えた。アルゴン雰囲気下室温にて一晚攪拌後、反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－ヘキサ

ン) にて精製し、4-ベンジルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ) ベンズアルデヒド 1.16 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.80-1.90 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 3.53-3.58 (2H, m), 3.95-4.04 (2H, m), 4.52-4.61 (1H, m), 5.22 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.30-7.48 (7H, m), 9.84 (1H, s)

(参考例 19)

4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ) フェノール

4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ) ベンズアルデヒド 240 mg を塩化メチレン 10 mL に溶かし、炭酸水素ナトリウム 375 mg、
 10 m-クロロ過安息香酸 257 mg を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール 3 mL に溶かし、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 2 mL を加え、アルゴン雰囲気下 60°C にて 30 分間攪拌した。
 15 反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に 2 mol/L 塩酸を加えて中和した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ) フェノール 141 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 4.62 (1H, s), 5.02 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.88-7.03 (4H, m), 7.20-7.44 (5H, m)

(参考例 20)

参考例 19 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-ベンジルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ) フェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.78-1.88 (2H, m), 1.95-2.04 (2H,

m), 3.50-3.58 (2H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 4.69 (1H, s), 5.03 (2H, s), 6.35 (1H, dd, J=2.9, 8.6Hz), 6.50 (1H, d, J=2.9Hz), 6.81 (1H, d, J=8.6Hz), 7.27-7.47 (5H, m)

5 (参考例 2 1)

ジメチルチオカルバミド酸O- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェニル)

2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノール 20.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 5 mL に溶解し、室温攪拌下トリエチレンジアミン 26.8 g、ジメチルチオカルバモイルクロリド 22.2 g を加え、75℃で30分間攪拌した。放冷後、反応混合物に水 100 mL を加え、不溶物をろ取した。不溶物をジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、ジメチルチオカルバミド酸O- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェニル) 25.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.26 (6H, s), 3.41 (3H, s), 3.49 (3H, s), 7.98 (2H, s)

15

(参考例 2 2)

ジメチルチオカルバミド酸S- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェニル)

ジメチルチオカルバミド酸O- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェニル) 25.0 g を 180℃にて融解し、10時間攪拌した。放冷後、ジメチルチオカルバミド酸S- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェニル) 25.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.52 (6H, s), 3.02 (3H, brs), 3.19 (3H, brs), 7.99 (2H, s)

25 (参考例 2 3)

2, 6-ジメチル-4-ニトロベンゼンチオール

ジメチルチオカルバミド酸S- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェニル) 25.0 g を 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 200 mL およびメタノール 200 mL に懸濁し、90℃で6時間攪拌した。放冷後、反応混合物に 1 m

0.1/L 塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、2, 6-ジメチル-4-ニトロベンゼンチオール 12.0 g を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.43 (6H, s), 3.66 (1H, s), 7.91 (2H, s)

(参考例 24)

5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) -2-メトキシベンズアル
10 デヒド

3, 5-ジメチル-4- (4-メチルオキシフェノキシ) ニトロベンゼン 5.85 g とジクロロメチルメチルエーテル 3.87 mL を塩化メチレン 50 mL に溶解し、氷冷攪拌下四塩化チタン 4.70 mL 滴下した。アルゴン雰囲気下室温にて 20 時間攪拌した後、反応混合物に氷水 300 mL をゆっくり加え、
15 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をヘキサン 50 mL およびジエチルエーテル 5 mL にて懸濁させた。不溶物をろ取後、ヘキサンで洗浄し、5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) -2-メトキシベンズアルデヒド 5.56 g を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.20 (6H, s), 3.92 (3H, s), 6.93-7.16 (3H, m), 8.01 (2H, s), 10.40 (1H, s)

(参考例 25)

参考例 24 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

25 4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルベンズアルデヒド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.27 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.42 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 5.18 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33-7.47 (5H, m), 7.69 (1H, dd, $J=2.1, 8.4\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 9.88 (1H, s)

(参考例 26)

テトラフルオロホウ酸ビス(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル)ヨードニウム

- 氷冷撹拌下無水酢酸 55.9 mL に発煙硝酸 20.2 mL を滴下した。反応
- 5 混合物にヨウ素 18.78 g を加え、次にトリフルオロ酢酸 34.2 mL を滴下後、室温にて 1 時間撹拌し、減圧濃縮した。得られた残渣に氷冷下無水酢酸 450 mL および 1-ベンジルオキシ-2-イソプロピルベンゼン 100.5 g を加えた後、トリフルオロ酢酸 37.5 mL を滴下し、4℃にて 24 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にメタノール 250 mL、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 200 mL、2 M テトラフルオロホウ酸ナトリウム水溶液 1250 mL を順次加え、2 時間撹拌した。沈殿物が凝集した後、上澄み
- 10 を除去した。残渣をヘキサンで懸濁させ、不溶物をろ取し、ヘキサンで洗浄後、減圧下 40℃で乾燥し、テトラフルオロホウ酸ビス(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル)ヨードニウム 55.96 g を得た。
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (12H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.35 (2H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 5.11 (4H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.26-7.53 (10H, m), 7.69 (2H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=2.4, 8.9\text{Hz}$)

(参考例 27)

- 20 参考例 26 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

テトラフルオロホウ酸ビス(3-アセチル-2,4-ジベンジルオキシフェニル)ヨードニウム

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.49 (6H, s), 4.98 (4H, s), 5.11 (4H, s), 6.73 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.31-7.45 (20H, m), 7.48 (2H, d, $J=9.1$
- 25 Hz)

テトラフルオロホウ酸ビス(4-ベンジルオキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ヨードニウム

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.56-1.90 (8H, m), 2.56-2.90 (8H,

m), 5.08 (4H, s), 6.78 (2H, d, J=8.9Hz), 7.17-7.58 (10H, m), 7.73 (2H, d, J=8.9Hz)

(参考例 28)

- 5 1-ベンジルオキシ-4-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン

2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノール 45 mg、テトラフルオロホウ酸
 ビス(4-ベンジルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル)
 ヨードニウム 200 mg、銅粉末 54 mg を室温にて塩化メチレン 10 mL
 10 に懸濁させ、攪拌下トリエチルアミン 0.1 mL を加え、室温にて 4 日間攪拌
 した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、1-ベ
 ンジルオキシ-4-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-5, 6,
 7, 8-テトラヒドロナフタレン 64.4 mg を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.70-1.94 (4H, m), 2.18 (6H, s), 2.
 68-2.95 (4H, m), 4.97 (2H, s), 5.94 (1H, d, J=8.8Hz), 6.48 (1H, d, J=8.
 8Hz), 7.20-7.50 (5H, m), 8.00 (2H, s)

(参考例 29)

- 20 参考例 28 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2, 3, 5-トリクロロニトロベンゼン

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (6H, d, J=6.9Hz), 3.39 (1H, h
 eptet, J=6.9Hz), 5.03 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J=3.1, 8.8Hz), 6.78 (1H,
 25 d, J=8.8Hz), 6.89 (1H, d, J=3.1Hz), 7.29-7.57 (5H, m), 7.95 (1H, s)

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジプロ
 モニトロベンゼン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (6H, d, J=6.9Hz), 3.40 (1H, h

eptet, $J=6.9\text{Hz}$), 5.04 (2H, s), 6.43 (1H, dd, $J=3.1, 8.9\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.32-7.46 (5H, m), 8.51 (2H, s)

4 - (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ) - 2, 3, 5-トリメチルニトロベンゼン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.14 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.38 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 5.01 (2H, s), 6.28 (1H, dd, $J=3.1, 8.8\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.28-7.47 (5H, m), 7.58 (1H, s)

10

1 - [2, 6-ジベンジルオキシ-3-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) フェニル] エタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.25 (6H, s), 2.45 (3H, s), 5.00 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.23 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.27-7.43 (8H, m), 7.43-7.47 (2H, m), 8.02 (2H, s)

15

1-ベンジルオキシ-4-(2, 3, 6-トリクロロ-4-ニトロフェノキシ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.77-1.88 (4H, m), 2.73-2.82 (2H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.04 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.28-7.44 (5H, m), 7.94 (1H, s)

20

3-クロロ-6-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) - 2-メトキシベンジル] ピリダジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.18 (6H, s), 3.77 (3H, s), 4.27 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J=3.1, 8.9\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.99 (2H, s)

25

(参考例 30)

1-〔6-ベンジルオキシ-3-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル〕エタノン

1-〔2, 6-ジベンジルオキシ-3-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)フェニル〕エタノン 3.79 g にトリフルオロ酢酸/水/ジメチルスルフィド (7:3:1) 混合液 10 mL を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣にヘキサンを加え結晶化し、1-〔6-ベンジルオキシ-3-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル〕エタノン 1.81 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.24 (6H, s), 2.67 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.25 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.33-7.45 (5H, m), 8.00 (2H, s), 13.67 (1H, s)

15

(参考例 31)

1-〔6-ベンジルオキシ-3-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシフェニル〕エタノン

1-〔6-ベンジルオキシ-3-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル〕エタノン 1.81 g をテトラヒドロフラン 15 mL に溶かし、氷冷下炭酸セシウム 1.59 g を加え、ヨウ化メチル 0.56 mL を少しずつ滴下した。アルゴン雰囲気下室温にて一晩攪拌後、反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル 30 mL を加え 30 分間攪拌した。セライトろ過にて不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、1-〔6-ベンジルオキシ-3-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシフェニル〕エタノン 1.87 g を得た。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.23 (6H, s), 2.57 (3H, s), 4.02 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.20 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.28-7.40 (5H, m), 8.02 (2H, s)

(参考例 3 2)

1-〔3-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-6-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル〕エタノン

- 5 1-〔6-ベンジルオキシ-3-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシフェニル〕エタノン 1. 87 g を酢酸エチル 50 mL に懸濁し、5%白金-炭素触媒 200 mg を加え、室温にて水素雰囲気下常圧で 6 時間撹拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、1-〔3-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-6-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル〕エタノンを 1. 74 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.12 (6H, s), 2.55 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.98 (2H, s), 6.18 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.45 (2H, brs), 6.47 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.26-7.39 (5H, m)

15 (参考例 3 3)

1-〔6-ベンジルオキシ-3-(4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-メトキシフェニル〕エタノン

- 1-〔3-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-6-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル〕エタノンを 1. 74 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 mL に溶かし、ベンジルブロミド 1. 62 mL、炭酸カリウム 6. 14 g 及びよう化カリウム 226 mg を加え、アルゴン雰囲気下 80℃にて 7 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製し、1-〔6-ベンジルオキシ-3-(4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-メトキシフェニル〕エタノンを 1. 35 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.01 (6H, s), 2.54 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.60 (4H, s), 4.97 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.45 (1H,

d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.47 (2H, s), 7.22-7.38 (15H, m)

(参考例 3 4)

参考例 3 3 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

- 5 N, N-ジベンジル-4-ヨード-3, 5-ジメチルアニリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.34 (6H, s), 4.59 (4H, s), 6.52 (2H, s), 7.20-7.27 (6H, m), 7.27-7.35 (4H, m)

(参考例 3 5)

- 10 (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル) (4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェニル) メタノール

N, N-ジベンジル-4-ヨード-3, 5-ジメチルアニリン 659mg を乾燥テトラヒドロフラン 5mL に溶かし、 -100°C にて 1.6M tert-ブチルリチウムの n-ペンタン溶液 1.44mL を加えた。そのまま 10 分間 15 間攪拌後、4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルベンズアルデヒド 392mg のテトラヒドロフラン 5mL 溶液を滴下した。そのまま 15 分間攪拌後、室温まで昇温した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル) (4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェニル) メタノール 964mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.17-1.28 (6H, m), 2.00 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 2.16 (6H, s), 3.34-3.44 (1H, m), 4.61 (4H, s), 5.05 (2H, s), 6.22 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.44 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.87-6.92 (1H, m), 7.22-7.46 (16H, m)

25

(参考例 3 6)

参考例 3 5 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

(4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェニル) (4-メトキシフェニル) メタノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.99 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 2.16 (6H, s), 3.79 (3H, s), 4.61 (4H, brs), 6.21 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.43 (2H, s), 6.82-6.86 (2H, m), 7.18-7.36 (12H, m)

- 5 [4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル] (4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェニル) メタノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.96 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 2.14 (6H, s), 4.60 (4H, s), 5.04 (2H, s), 6.17 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.40 (2H, s), 6.82-6.88 (2H, m), 6.90-7.00 (4H, m), 7.06 (1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 7.14-7.38

10 (15H, m)

[4-ベンジルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)フェニル]
(4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェニル) メタノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.73-1.83 (2H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 2.12 (1H, brs), 2.13 (6H, s), 3.43-3.50 (2H, m), 3.93-3.99 (2H, m), 4.39-4.44 (1H, m), 4.60 (4H, s), 5.07 (2H, s), 6.16 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.42 (2H, s), 6.72-6.76 (1H, m), 6.84-6.86 (1H, m), 7.01-7.03 (1H, m), 7.22-7.37 (13H, m), 7.39-7.44 (2H, m)

- 20 (参考例 37)

4-[4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ)フェノキシ]-3, 5-ジメチルニトロベンゼン

4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ)フェノール 141mg と 4-クロロ-3, 5-ジメチルニトロベンゼン 101mg を N, N-ジメチルアセトアミド 3mL に溶かし、炭酸カリウム 188mg を加え、アルゴン雰囲気下 150℃ にて一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、4-[4-ベンジルオキシ-3-

(4-フルオロフェノキシ)フェノキシ]-3, 5-ジメチルニトロベンゼン
127mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.20 (6H, s), 5.01 (2H, s), 6.36
(1H, dd, $J=3.0, 9.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.85-6.95 (3H, m), 6.95
5 -7.02 (2H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.23-7.31 (3H, m), 7.98 (2H, s)

(参考例38)

参考例37と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-[4-ベンジルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)フェノ
10 キシ]-3, 5-ジメチルニトロベンゼン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.75-1.85 (2H, m), 1.95-2.00 (2H, m),
2.21 (6H, s), 3.50-3.56 (2H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 4.42-4.48 (1H, m),
5.04 (2H, s), 6.12 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.8
1 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.28-7.44 (5H, m), 7.99 (2H, s)

15

(参考例39)

(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル) (4-ジベンジルアミノ
-2, 6-ジメチルフェニル) メタノン

(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル) (4-ジベンジルアミ
20 ノ-2, 6-ジメチルフェニル) メタノール858mgを塩化メチレン10m
Lに溶かし、二酸化マンガン5.36gを加え、室温にて3日間激しく攪拌し
た。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、(4-ベンジルオキシ-3-イソプ
ロピルフェニル) (4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェニル) メタ
ノン736mgを得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.25 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.02 (6H,
s), 3.39 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 4.64 (4H, s), 5.13 (2H, s), 6.44 (2H,
s), 6.85 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.23-7.45 (15H, m), 7.50 (1H, dd, $J=2.0, 8.$
6Hz), 7.91 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

(参考例40)

6-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベン
ジル]-2H-ピリダジン-3-オン

3-クロロ-6-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-
5 -メトキシベンジル] ピリダジン 1.37 g に酢酸ナトリウム 50 mg と酢酸
10 mL を加え、アルゴン雰囲気下 2 時間加熱還流した。反応混合物に水 10
mL を加え、30 分間攪拌した後、塩化メチレンで抽出した。有機層を 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、6-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロ
10 フェノキシ)-2-メトキシベンジル]-2H-ピリダジン-3-オン 290
mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.19 (6H, s), 3.78 (3H, s), 3.86
(2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 6.75 (1H,
d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.83-6.87 (1H, m), 7.14-7.18 (1H, m), 8.00 (2H, s)

15

(参考例41)

6-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシベン
ンジル]-2H-ピリダジン-3-オン

6-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベン
20 -ンジル]-2H-ピリダジン-3-オン 290 mg を酢酸 10 mL に溶かし、
48% 臭化水素酸 10 mL を加え、アルゴン雰囲気下 2 日間加熱還流した。反
応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、水と飽和食塩
水の混合溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、6
- [5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシベン
25 -ンジル]-2H-ピリダジン-3-オンを 139 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 2.19 (6H, s), 3.86 (2H,
s), 6.44 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.73 (1H, d,
 $J=8.8\text{Hz}$), 6.86-6.92 (1H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.99 (2H, s)

(参考例 4 2)

5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) -2-ヒドロキシベンズアルデヒド

- 5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) -2-メトキシベンズアルデヒド 5. 56 g を塩化メチレン 400 mL に溶解後、氷冷撹拌下 1 M 三塩化ホウ素の塩化メチレン溶液 95 mL を滴下し、室温にて 24 時間撹拌した。氷冷撹拌下、反応混合物にメタノールを 10 mL 滴下し、希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) -2-ヒドロキシベンズアルデヒド 4. 51 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.23 (6H, s), 6.77 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=9.1, 3.0\text{Hz}$), 8.04 (2H, s), 9.75 (1H, s), 10.72 (1H, s).

15 (参考例 4 3)

2-ベンジルオキシ-5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) ベンズアルデヒド

- 5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) -2-ヒドロキシベンズアルデヒド 4. 85 g と炭酸カリウム 2. 33 g を N, N-ジメチルホルムアミド 25 mL に懸濁し、氷冷下撹拌した。反応混合物にベンジルブロミド 2. 40 mL を滴下し、室温で 24 時間撹拌した。反応混合物に希塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、2-ベンジルオキシ-5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) ベンズアルデヒド 6. 20 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.19 (6H, s), 5.17 (2H, s), 6.97-7.15 (3H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 8.01 (2H, s), 10.47 (1H, s)

(参考例 4 4)

〔2-ベンジルオキシ-5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)フェニル〕メタノール

- 氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 662mg をテトラヒドロフラン 20mL
5 に懸濁し、2-ベンジルオキシ-5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)ベンズアルデヒド 6.6g を加えた後、メタノールを 5mL 滴下し、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、〔2-ベンジルオキシ-5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)フェニル〕メタノール 6.50g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.21 (6H, s), 4.67 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.55 (1H, dd, $J=3.1, 8.8\text{Hz}$), 6.77-6.88 (2H, m), 7.31-7.47 (5H, m), 8.00 (2H, s)

15 (参考例 4 5)

参考例 4 4 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

〔5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシフェニル〕メタノール

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.21 (6H, s), 2.28 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.83 (3H, s), 4.63 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 6.56 (1H, dd, $J=3.1, 8.9\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 8.01 (2H, s)

(参考例 4 6)

- 2-ベンジルオキシ-5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)ベン
25 ジルクロリド

〔2-ベンジルオキシ-5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)フェニル〕メタノール 950mg をジエチルエーテル 30mL に溶解後、氷冷攪拌下塩化チオニル 1mL を滴下し、室温にて 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食

塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、2-ベンジルオキシ-5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)ベンジルクロリド 8.45 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.21 (6H, s), 4.62 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.60 (1H, dd, $J=3.1, 8.9\text{Hz}$), 6.79-6.89 (2H, m), 7.30-7.47 (5H, m), 8.01 (2H, s)

(参考例 47)

参考例 46 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

10 5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベンジルクロリド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.21 (6H, s), 3.84 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.62 (1H, dd, $J=3.1, 8.9\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 8.01 (2H, s)

15

(参考例 48)

[2-ベンジルオキシ-5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)ベンジル]トリフェニルホスホニウムクロリド

20 2-ベンジルオキシ-5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)ベンジルクロリド 5.22 g とトリフェニルホスフィン 6.0 g をトルエン 100 mL に懸濁させ、12 時間加熱還流した。放冷後、析出物をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄して、[2-ベンジルオキシ-5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)ベンジル]トリフェニルホスホニウムクロリド 6.47 g を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.95 (6H, s), 4.60 (2H, s), 4.93 (2H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 6.23-6.33 (1H, m), 6.89-7.02 (2H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.27-7.38 (3H, m), 7.46-7.70 (12H, m), 7.79-7.92 (3H, m), 8.04 (2H, s)

(参考例 49)

参考例 48 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

〔5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) -2-メトキシベンジル〕トリフェニルホスホニウムクロリド

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.03 (6H, s), 3.19 (3H, s), 5.47 (2H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 6.50-6.54 (1H, m), 6.64-6.67 (1H, m), 6.70-6.73 (1H, m), 7.56-7.62 (6H, m), 7.67-7.78 (9H, m), 7.90 (2H, s)

(参考例 50)

- 10 4-〔2-ベンジルオキシ-5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) ベンジリデン〕テトラヒドロピラン

- 〔2-ベンジルオキシ-5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) ベンジル〕トリフェニルホスホニウムクロリド 500mg をジメチルスルホキシド 50mL に懸濁させ、室温にて水素化ナトリウム 30mg を加え、15分
15 間攪拌した。反応混合物にテトラヒドロピラン-4-オン 0.1mL 加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を滴下し充分酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、4-〔2-ベンジルオキシ-5- (2,
20 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) ベンジリデン〕テトラヒドロピラン 202mg を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.21 (6H, s), 2.31-2.44 (4H, m), 3.61 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.75 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.03 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.47 (1H, dd, $J=3.1, 8.9\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.26-7.48 (5H, m), 8.00 (2H, s)
25

(参考例 51)

参考例 50 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-〔4-メトキシ-3- (2-メトキシスチリル) フェノキシ〕-3, 5-

ジメチルニトロベンゼン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.00 (6H, s), 3.69 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.17 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.63-6.75 (5H, m), 6.80-6.84 (1H, m), 6.93-6.98 (1H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.81 (2H, s)

5

(参考例 5 2)

4- (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -2- [2- (3-テトラヒドロフラニル) エチル] フェノール

フルフリルトリフェニルホスホニウムブロミド 376mg をテトラヒドロフラン 20mL に懸濁させ、室温にて *tert*-ブトキシカリウム 112mg を加え、15 分間攪拌した。反応混合物に 2-ベンジルオキシ-5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) ベンズアルデヒド 250mg を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を滴下し充分酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、オレフィン体 205mg を得た。得られたオレフィン体をエタノール 10mL、酢酸エチル 2mL の混合溶媒に溶解し、氷冷下 10% パラジウム炭素触媒 100mg を加え、室温にて水素雰囲気下常圧で 24 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製して、4- (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -2- [2- (3-テトラヒドロフラニル) エチル] フェノール 120mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.48-1.74 (3H, m), 1.98-2.12 (7H, m), 2.14-2.27 (1H, m), 2.48-2.66 (2H, m), 3.33-3.42 (1H, m), 3.53 (2H, brs), 3.69-3.79 (1H, m), 3.81-3.96 (2H, m), 5.05-5.30 (1H, m), 6.32 (1H, dd, $J=2.8, 8.7\text{Hz}$), 6.39-6.52 (3H, m), 6.60 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$)

(参考例 5 3)

4- (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニルスルファニル) -3,

5-ジメチルアニリン

2, 6-ジメチル-4-ニトロベンゼンチオール 6.0 g、テトラフルオ
ロホウ酸ビス(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル) ヨードニウ
ム 28.3 g、銅粉末 2.71 g を室温にて塩化メチレン 100 mL に懸濁さ
5 せ、攪拌下トリエチルアミン 6 mL を加え、室温にて 5 日間攪拌した。不溶物
をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル 300 mL に溶解
後、1 mol/L 塩酸、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素
ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウム
で乾燥後、減圧濃縮し、スルファニル体を得た。得られたスルファニル体をエ
10 タノール 100 mL と酢酸エチル 20 mL の混合溶媒に溶解し、氷冷下 10 %
パラジウム炭素触媒 2.0 g を数回に分けて加え、室温にて水素雰囲気下常圧
で 24 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢
酸エチルに溶解後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し
た。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシ
15 リカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)で精
製し、4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニルスルファニル)
-3, 5-ジメチルアニリン 3.71 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.16 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.34 (6H,
s), 3.32 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.67 (2H, brs), 4.98 (2H, s), 6.49 (2H,
20 s), 6.57 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.96 (1H, d,
 $J=2.0\text{Hz}$), 7.26-7.50 (5H, m)

(参考例 54)

2-シクロヘキシル-1-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] エタノン、および 2-シクロヘキシル-1-
25 [5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシフェニル] エタノン

3, 5-ジメチル-4-(4-メトキシフェノキシ)ニトロベンゼン 5.0 g とシクロヘキシルアセチルクロリド 7.35 g を塩化メチレン 25 mL に溶

解し、氷冷攪拌下四塩化チタン10mL滴下した。アルゴン雰囲気下室温にて20時間攪拌した後、反応混合物に氷水をゆっくり加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、先に溶出したフラクションより0.69gの2-シクロヘキシル-1-[5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル]エタノンを得、後に溶出したフラクションより2.74gの2-シクロヘキシル-1-[5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシフェニル]エタノンを得た。

2-シクロヘキシル-1-[5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル]エタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.77-1.35 (5H, m), 1.60-1.95 (6H, m), 2.23 (6H, s), 2.67 (2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 6.84-7.00 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.04 (2H, s), 12.07 (1H, s)

2-シクロヘキシル-1-[5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシフェニル]エタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.88-1.35 (5H, m), 1.45-2.00 (6H, m), 2.20 (6H, s), 2.81 (2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 3.86 (3H, s), 6.82 (1H, dd, $J=3.1, 9.0\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 8.00 (2H, s)

(参考例55)

参考例54と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

[5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシフェニル] (2-メトキシフェニル) メタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.22 (6H, s), 3.60 (3H, s), 3.66 (3H, s), 6.77-6.84 (2H, m), 6.88-6.93 (2H, m), 6.96-7.03 (1H, m), 7.40

-7.47 (1H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.99 (2H, s)

(参考例 5 6)

〔5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル〕 (2-メトキシフェニル) メタノン、および〔5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル〕 (2-ヒドロキシフェニル) メタノン

〔5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシフェニル〕 (2-メトキシフェニル) メタノン 1.01 g を塩化メチレン 30 mL に溶かし、氷冷下 1 M 三塩化ホウ素の塩化メチレン溶液 12 mL を滴下した後、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を氷水 200 mL と塩化メチレン 50 mL の混合液に加え、室温にて一晩攪拌した。有機層を分離し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製し、〔5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル〕 (2-メトキシフェニル) メタノンと〔5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル〕 (2-ヒドロキシフェニル) メタノンの混合物 (38:62) 148 mg を得た。

〔5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル〕 (2-メトキシフェニル) メタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.23 (6H, s), 3.73 (3H, s), 6.72 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.78-6.86 (2H, m), 6.87-7.05 (2H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 8.00 (2H, s), 11.99 (1H, s)

25

〔5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル〕 (2-ヒドロキシフェニル) メタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.23 (6H, s), 6.77-6.92 (2H, m), 6.95-7.06 (3H, m), 7.39-7.54 (2H, m), 8.00 (2H, s), 10.08 (1H, s), 10.60

(1H, s)

(参考例 57)

2-シクロヘキシル-1-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] エタノン

2-シクロヘキシル-1-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシフェニル] エタノン 2.62 g を塩化メチレン 100 mL に溶解後、氷冷攪拌下 1 M 三塩化ホウ素の塩化メチレン溶液 13.2 mL を滴下し、室温にて 24 時間攪拌した。氷冷攪拌下反応混合物にメタノールを 10 mL 滴下後、希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、2-シクロヘキシル-1-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] エタノン 2.45 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.77-1.35 (5H, m), 1.60-1.95 (6H, m), 2.23 (6H, s), 2.67 (2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 6.84-7.00 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.04 (2H, s), 12.07 (1H, s)

(参考例 58)

2-(2-シクロヘキシルエチル)-4-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) フェノール

2-シクロヘキシル-1-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] エタノン 2.60 g を塩化メチレン 50 mL に溶解後、室温攪拌下トリフルオロ酢酸 10 mL およびトリエチルシラン 5.5 mL を滴下し、室温にて 24 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、2-(2-シクロヘキシルエチル)-4-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) フェノール 2.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.80-1.01 (2H, m), 1.07-1.35 (4H, m), 1.37-1.50 (2H, m), 1.57-1.80 (5H, m), 2.21 (6H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 4.56 (1H, s), 6.39 (1H, dd, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.00 (2H, s)

5

(参考例 59)

参考例 58 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) -2- [2- (4-テトラヒドロピラニル) エチル] フェノール

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.27-1.38 (2H, m), 1.47-1.56 (3H, m), 1.61-1.68 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.53-2.60 (2H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 3.93-3.99 (2H, m), 4.62 (1H, s), 6.38 (1H, dd, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.00 (2H, s)

15 (参考例 60)

2- [6-ベンジルオキシ-3- (4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -2-メトキシフェニル] プロパン-2-オール

1- [6-ベンジルオキシ-3- (4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -2-メトキシフェニル] エタノン 1.32 g をテトラヒドロフラン 100 mL に溶かし、アルゴン雰囲気下 -78°C にて 1.14 M メチルリチウムのジエチルエーテル溶液 4.05 mL を数回に分けて加えた。そのまま 30 分間攪拌後、反応混合物をゆっくり室温まで昇温した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 40 mL を加え、10 分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
25 減圧濃縮し、2- [6-ベンジルオキシ-3- (4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -2-メトキシフェニル] プロパン-2-オール 1.37 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.72 (6H, s), 2.02 (6H, s), 4.03 (3H, s), 4.61 (4H, s), 5.00 (2H, s), 6.25 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 6.47 (2H,

s), 6.53 (1H, d, J=9.1Hz), 7.22-7.42 (15H, m)

(参考例 6 1)

N, N-ジベンジル- [4- (4-ベンジルオキシ-3-イソプロペニル-2-
5 -メトキシフェノキシ) -3, 5-ジメチル] アニリン

2- [6-ベンジルオキシ-3- (4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチル
ルフェノキシ) -2-メトキシフェニル] プロパン-2-オール 1.37 g を
塩化メチレン 20 mL に溶かし、濃塩酸 10 mL を加え、激しく 20 分間攪拌
した。反応混合物を分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、
10 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マ
グネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィ- (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製し、N, N-ジベン
ジル- [4- (4-ベンジルオキシ-3-イソプロペニル-2-メトキシフェ
ノキシ) -3, 5-ジメチル] アニリン 898 mg を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.03 (6H, s), 2.12 (3H, s), 3.95
(3H, s), 4.60 (4H, s), 4.97 (2H, s), 4.99 (1H, s), 5.35 (1H, s), 6.22
(1H, d, J=9.0Hz), 6.44 (1H, d, J=9.0Hz), 6.47 (2H, s), 7.23-7.44 (15H,
m)

20 (参考例 6 2)

4- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) フェノール

4- (4-メトキシフェノキシ) -3, 5-ジメチルニトロベンゼン 20
3 mg を塩化メチレン 25 mL に溶かし、 -78°C にて 1 M 三臭化ホウ素の塩
化メチレン溶液 150 μL を滴下した後、室温にて一晩攪拌した。反応混合物
25 を氷水 50 mL に加え、1 時間攪拌した後、反応混合物を塩化メチレンで抽出
した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水の 1:1 混合溶液
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を塩化
メチレンとヘキサンにて結晶化し、4- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェ
ノキシ) フェノール 84 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.21 (6H, s), 4.49 (1H, s), 6.58-6.65 (2H, m), 6.72-6.78 (2H, m), 8.00 (2H, s)

(参考例 6 3)

- 5 3-[3-[4-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)フェノキシメチル]フェニル]アクリル酸メチル

4-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)フェノール 400 mg と 3-ブromo-3-(3-ブromoメチルフェニル)プロピオン酸メチル 514 mg をアセトン 40 mL に溶かし、炭酸カリウム 700 mg を加え、3日間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)にて精製し、3-[3-[4-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)フェノキシメチル]フェニル]アクリル酸メチル 604 mg を得た。

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.21 (6H, s), 3.81 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.65-6.80 (2H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.37-7.50 (3H, m), 7.57 (1H, brs), 7.70 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 8.00 (2H, s)

20

(参考例 6 4)

3-[3-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシベンジル]フェニル]アクリル酸メチル

3-[3-[4-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)フェノキシメチル]フェニル]アクリル酸メチル 600 mg にトリフルオロ酢酸 4 mL を加え、一晩加熱還流した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

25

イー（溶出溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）にて精製し、3－〔3－〔5－（2，6－ジメチル－4－ニトロフェノキシ）－2－ヒドロキシベンジル〕フェニル〕アクリル酸メチル 204mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.19 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.38 (1H, d, J=16.0Hz), 6.45 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 6.56 (1H, d, J=3.0Hz), 6.68 (1H, d, J=8.7Hz), 7.18-7.40 (4H, m), 7.64 (1H, d, J=16.0Hz), 7.98 (2H, s)

(参考例 65)

10 3－〔3－〔5－（4－アミノ－2，6－ジメチルフェノキシ）－2－ヒドロキシベンジル〕フェニル〕プロピオン酸

3－〔3－〔5－（2，6－ジメチル－4－ニトロフェノキシ）－2－ヒドロキシベンジル〕フェニル〕アクリル酸メチル 204mgをテトラヒドロフラン 30mLに溶かし、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液 2mLを加え、アルゴン雰囲気下 50℃にて一晩撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に 2mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、3－〔3－〔5－（2，6－ジメチル－4－ニトロフェノキシ）－2－ヒドロキシベンジル〕フェニル〕アクリル酸 198mgを得た。得られた 3－〔3－〔5－（2，6－ジメチル－4－ニトロフェノキシ）－2－ヒドロキシベンジル〕フェニル〕アクリル酸を用い、下記の参考例 66と同様の方法により、3－〔3－〔5－（4－アミノ－2，6－ジメチルフェノキシ）－2－ヒドロキシベンジル〕フェニル〕プロピオン酸を合成した。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.00 (6H, s), 2.57 (2H, t, J=7.8Hz), 2.88 (2H, t, J=7.8Hz), 3.87 (2H, s), 6.42 (2H, s), 6.43-6.48 (2H, m), 6.66 (1H, d, J=8.7Hz), 7.00-7.05 (3H, m), 7.15-7.19 (1H, m)

(参考例 66)

4－（4－アミノ－2，6－ジメチルフェノキシ）－2－（4－テトラヒドロ

ピラニルメチル) フェノール

- 4-〔2-ベンジルオキシ-5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)ベンジリデン〕テトラヒドロピラン 202 mg をエタノール 10 mL、酢酸エチル 2 mL の混合溶媒に溶解し、氷冷下 10%パラジウム炭素触媒 50 mg を数回に分けて加え、室温にて水素雰囲気下常圧で 24 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、4-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-(4-テトラヒドロピラニルメチル)フェノール 119 mg を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.26-1.41 (2H, m), 1.49-1.61 (2H, m), 1.74-1.88 (1H, m), 2.03 (6H, s), 2.42-2.52 (2H, m), 3.26-3.40 (2H, m), 3.55 (2H, brs), 3.89-4.00 (2H, m), 5.30 (1H, brs), 6.31 (1H, dd, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$), 6.39-6.48 (3H, m), 6.56 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$)

- 15 (参考例 67)

参考例 66 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

1-〔5-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル〕-2-シクロヘキシルエタノン

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.75-1.38 (5H, m), 1.45-1.95 (6H, m), 2.04 (6H, s), 2.67 (2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 3.54 (2H, brs), 6.44 (2H, s), 6.87 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.94 (1H, dd, $J=2.9, 9.0\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 12.00 (1H, s)

- 25 4-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-(2-シクロヘキシルエチル)フェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.85-0.98 (2H, m), 1.08-1.33 (4H, m), 1.40-1.50 (2H, m), 1.59-1.81 (5H, m), 2.03 (6H, s), 2.48-2.58 (2H, m), 3.50 (2H, brs), 4.52 (1H, brs), 6.38 (1H, dd, $J=3.1, 8.6\text{Hz}$), 6.42 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$)

4- (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -2-イソプロピル-3-
メトキシフェノール

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1.39 (6H, d, J=7.1Hz),
5 2.05 (6H, s), 3.55 (1H, heptet, J=7.1Hz), 3.96 (3H, s), 6.02 (1H, d, J
=8.8Hz), 6.24 (1H, d, J=8.8Hz), 6.47 (2H, s)

4- [4-メトキシ-3- (2- (2-メトキシフェニル) エチル) フェノキ
シ] -3, 5-ジメチルアニリン

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.01 (6H, s), 2.80-2.90 (4H, m), 3.
48 (2H, brs), 3.75 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.41 (2H, s), 6.44 (1H, dd,
J=3.1, 8.8Hz), 6.59 (1H, d, J=3.1Hz), 6.67 (1H, d, J=8.8Hz), 6.82-6.85
(2H, m), 7.03-7.06 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m)

15 (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェニル) (4-ヒドロキシ-3-イソプロ
ピルフェニル) メタノン

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22 (6H, d, J=6.9Hz), 2.03 (6H,
s), 3.25 (1H, heptet, J=6.9Hz), 6.40 (2H, s), 6.64-6.68 (1H, m), 7.34-
7.41 (1H, m), 7.81 (1H, brs)

20

4- (4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル) -2-イソプロピルフェノー
ル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.19 (6H, d, J=6.9Hz), 2.15 (6H,
s), 3.08 (2H, brs), 3.21 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.86 (2H, s), 6.45 (2H,
25 s), 6.51-6.59 (2H, m), 6.89-6.92 (1H, m)

4- (4-メトキシベンジル) -3, 5-ジメチルアニリン

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.14 (6H, s), 3.48 (2H, brs), 3.76
(3H, s), 3.88 (2H, s), 6.43 (2H, s), 6.74-6.78 (2H, m), 6.90-6.93 (2H,
30 m)

4- (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -2- (4-フルオロフェ
ノキシ) フェノール

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2.00 (6H, s), 6.34-6.41
5 (2H, m), 6.37 (2H, s), 6.86 (1H, d, J=8.7Hz), 6.93-7.05 (4H, m)

4- (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -2- (4-テトラヒドロ
ピラニルオキシ) フェノール

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.73-1.83 (2H, m), 2.01-2.07 (2H,
10 m), 2.04 (6H, s), 3.53 (2H, brs), 3.53-3.60 (2H, m), 3.95-4.00 (2H, m),
4.38-4.46 (1H, m), 5.24 (1H, brs), 6.14 (1H, dd, J=2.8, 8.7Hz), 6.14
(2H, s), 6.49 (1H, d, J=2.8Hz), 6.75 (1H, d, J=8.7Hz)

4- (4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル) -2- (4-テトラヒドロピ
15 ラニルオキシ) フェノール

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1.72-1.80 (2H, m), 1.97
-2.04 (2H, m), 2.14 (6H, s), 3.48-3.57 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.93-4.0
0 (2H, m), 4.33-4.60 (1H, m), 6.45 (2H, s), 6.45-6.50 (1H, m), 6.54-6.
20 56 (1H, m), 6.76-6.80 (1H, m)

(参考例 68)

1- (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -4-ベンジルオキシ-5,
6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン

1-ベンジルオキシ-4- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) -
25 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン 15.5mg をエタノール 5mL、
テトラヒドロフラン 1mL の混合溶媒に溶解し、氷冷下 10% 白金炭素触媒 5
mg を数回に分けて加え、室温にて水素雰囲気下常圧で 24 時間攪拌した。不
溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、1- (4-アミノ

−2, 6−ジメチルフェノキシ) −4−ベンジルオキシ−5, 6, 7, 8−テ
トラヒドロナフタレン 14.0 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.70–1.94 (4H, m), 2.04 (6H, s), 2.
68–2.95 (4H, m), 3.47 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.02–6.12 (1H, m), 6.38–6.
5 54 (3H, m), 7.20–7.50 (5H, m)

(参考例 69)

参考例 68 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4−(4−ベンジルオキシ−3−イソプロピルフェノキシ) −2, 3, 5−ト
10 リクロロアニリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.37 (1H, h
eptet, $J=6.9\text{Hz}$), 4.19 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 6.42 (1H, dd, $J=3.1, 8.$
8Hz), 6.76 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.82 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.29
−7.47 (5H, m)

15

4−(4−ベンジルオキシ−3−イソプロピルフェノキシ) −3, 5−ジプロ
モアニリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.37 (1H, h
eptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.71 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 6.45 (1H, dd, $J=3.1, 8.$
20 9Hz), 6.77 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.90 (2H, s), 7.28
−7.46 (5H, m)

4−(4−ベンジルオキシ−3−イソプロピルフェノキシ) −2, 3, 5−トリ
メチルアニリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.03 (3H,
s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.36 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.46 (2H,
brs), 4.99 (2H, s), 6.33 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.46 (1H, s), 6.72 (1
25 H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.27–7.46 (5H, m)

4 - (4-ベンジルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ) - 2, 3, 5-トリクロロアニリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.75-1.88 (4H, m), 2.74-2.80 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 4.18 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.10 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.82 (1H, s), 7.28-7.45 (5H, m)

6 - {5 - (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) - 2-ヒドロキシベンジル} - 2H-ピリダジン-3-オン

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 2.01 (6H, s), 3.84 (2H, s), 6.43 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=9.7\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=9.7\text{Hz}$)

4 - (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) - 2 - [2 - (4-テトラヒドロピラニル) エチル] フェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.23-1.35 (2H, m), 1.45-1.55 (3H, m), 1.60-1.68 (2H, m), 2.04 (6H, s), 2.52-2.58 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.31-3.40 (2H, m), 3.91-3.98 (2H, m), 6.39 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$), 6.44 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)

20 4 - (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ) - 3, 5-ジメチルアニリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.04 (6H, m), 3.36 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 4.99 (2H, s), 6.38 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.42 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.23-7.48 (5H, m)

(参考例 70)

N - [4 - (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ) - 3, 5-ジメチルフェニル] カルバミド酸エチル

4- (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ) -3, 5-ジメチルアニリン 1.37 g を塩化メチレン 30 mL に溶解し、ピリジン 0.076 mL を加えた。氷冷撹拌下クロロ炭酸エチル 0.047 mL を滴下し、3 時間室温で撹拌した。反応混合物に希塩酸 5 mL を加え、酢酸エチルで抽出した。
 5 有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、N-〔4- (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ) -3, 5-ジメチルフェニル〕カルバミド酸エチル 1.47 g を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.11 (6H, s), 3.37 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 4.23 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.00 (2H, s), 6.35 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.50 (1H, brs), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.11 (2H, s), 7.23-7.48 (5H, m)

15

(参考例 7 1)

N-〔4- (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ) -2-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル〕カルバミド酸エチル

N-〔4- (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ) -3, 5-ジメチルフェニル〕カルバミド酸エチル 743.6 mg を 1, 2-ジクロロエタン 50 mL に溶解し、N-フルオロ-6- (トリフルオロメチル) ピリジニウム-2-スルホネートを加えた後、室温で 15 分間撹拌し、更に 12 時間加熱還流した。放冷後、反応混合物に希塩酸 20 mL を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、N-〔4- (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ) -2-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル〕カルバミド酸エチル 348.0 mg を得た。
 25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.34 (3H, t,

J=7.1Hz), 1.96-2.20 (6H, m), 3.36 (1H, heptet, J=6.9Hz), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 5.00 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J=3.1, 8.8Hz), 6.66-6.84 (2H, m), 7.16-7.53 (5H, m), 7.73-7.92 (1H, m)

5 (参考例 7 2)

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2-フルオロ-3, 5-ジメチルアニリン

N-[4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル]カルバミド酸エチル 340mg をエタノール 10mL に溶解し、1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 8mL を加え、90℃で3時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2-フルオロ-3, 5-ジメチルアニリン 200mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.19 (6H, d, J=6.9Hz), 1.93-2.10 (6H, m), 3.36 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.57 (2H, brs), 5.00 (2H, s), 6.36 (1H, dd, J=3.1, 8.8Hz), 6.51 (1H, d, J=9.9Hz), 6.73 (1H, d, J=8.8Hz), 6.77 (1H, d, J=3.1Hz), 7.20-7.54 (5H, m)

20

(参考例 7 3)

(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェニル)(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル)メタノン

(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェニル)(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェニル)メタノン 86mg をテトラヒドロフラン 15mL に溶かし、氷冷下炭酸セシウム 99mg とベンジルブロミド 36μL を加え、アルゴン雰囲気下室温にて一晩攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)にて精製して、(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェニル)(4-ベンジ

ルオキシ-3-イソプロピルフェニル) メタノン 28mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.24 (6H, d, J=6.9Hz), 2.04 (6H, s), 3.39 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.66 (2H, brs), 5.13 (2H, s), 6.39 (2H, s), 6.83-6.88 (1H, m), 7.32-7.44 (5H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.88 (1H, brs)

(参考例 74)

2, 2, 2-トリフルオロ-N-[4-(4-メトキシベンジル)-3, 5-ジメチルフェニル] アセトアミド

4-(4-メトキシベンジル)-3, 5-ジメチルアニリン 662mg を塩化メチレン 30mL に溶かし、ピリジン 266 μL を加えた後、氷冷下にてトリフルオロ酢酸無水物 420 μL を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、2, 2, 2-トリフルオロ-N-[4-(4-メトキシベンジル)-3, 5-ジメチルフェニル] アセトアミド 836mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.25 (6H, s), 3.76 (3H, s), 3.97 (2H, s), 6.75-6.83 (2H, m), 6.86-6.92 (2H, m), 7.27 (2H, s), 7.73 (1H, brs)

(参考例 75)

2, 2, 2-トリフルオロ-N-[4-[3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシベンジル]-3, 5-ジメチルフェニル] アセトアミド

2, 2, 2-トリフルオロ-N-[4-(4-メトキシベンジル)-3, 5-ジメチルフェニル] アセトアミド 836mg を塩化メチレン 5mL に溶かし、4-フルオロベンゾイルクロリド 70 μL と塩化アルミニウム 111mg を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水 20mL を加え、30分間室温にて攪拌した後、反応混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、2, 2, 2-トリフルオロ-N-[4-[3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシベンジル]-3, 5-ジメチルフェニル] アセトアミド 836mg を得た。

縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製して、2, 2, 2-トリフルオロ-N-〔4-〔3-（4-フルオロベンゾイル）-4-ヒドロキシベンジル〕-3, 5-ジメチルフェニル〕アセトアミド48mgを得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.22 (6H, s), 3.94 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.07-7.20 (4H, m), 7.26 (2H, s), 7.55-7.61 (2H, m), 7.75 (1H, brs), 11.68 (1H, s)

（参考例76）

- 10 〔5-（4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル）-2-ヒドロキシフェニル〕（4-フルオロフェニル）メタノン

- 2, 2, 2-トリフルオロ-N-〔4-〔3-（4-フルオロベンゾイル）-4-ヒドロキシベンジル〕-3, 5-ジメチルフェニル〕アセトアミド45mgをエタノール3mLに溶かし、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液3mLを加え、アルゴン雰囲気下60℃にて30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を水に溶かし、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、〔5-（4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル）-2-ヒドロキシフェニル〕（4-フルオロフェニル）メタノン26mgを得た。
- 20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 2.11 (6H, s), 3.85 (2H, s), 6.42 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.10-7.17 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 7.57-7.64 (2H, m)

（参考例77）

- 25 4-（4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ）-2-（2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル）フェノール

氷冷下水素化ホウ素ナトリウム5.6mgをテトラヒドロフラン10mLに懸濁し、1-〔5-（4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ）-2-ヒドロキシフェニル〕-2-シクロヘキシルエタノン52.3mgを加え、室温で

6時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、4-（4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ）-2-（2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル）フェノール50.0mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.73-1.94 (13H, m), 2.03 (6H, s), 3.53 (2H, brs), 4.75-4.93 (1H, m), 6.30-6.50 (3H, m), 6.50 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$)

10 (参考例78)

[5-（4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ）-2-ヒドロキシフェニル]（2-メトキシフェニル）メタノン、および[5-（4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ）-2-ヒドロキシフェニル]（2-ヒドロキシフェニル）メタノール

15 [5-（2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ）-2-ヒドロキシフェニル]（2-メトキシフェニル）メタノンと[5-（2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ）-2-ヒドロキシフェニル]（2-ヒドロキシフェニル）メタノンの混合物（38:62）148mgを酢酸エチル20mLに溶かし、酸化白金（IV）17mgを加え、室温にて水素雰囲気下常圧で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（3:1））にて精製して、

20 [5-（4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ）-2-ヒドロキシフェニル]（2-メトキシフェニル）メタノン42mgと[5-（4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ）-2-ヒドロキシフェニル]（2-ヒドロキシフェニル）メタノール72mgを得た。

25 [5-（4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ）-2-ヒドロキシフェニル]（2-メトキシフェニル）メタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.05 (6H, s), 3.48 (2H, brs), 3.71 (3H, s), 6.40 (2H, s), 6.68-6.72 (1H, m), 6.77-6.84 (1H, m), 6.87-6.91 (2H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 12.

30

08 (1H, s)

[5-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフエノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] (2-ヒドロキシフェニル) メタノール

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.04 (6H, s), 3.48 (2H, brs), 3.86 (1H, brs), 6.11 (1H, brs), 6.38 (2H, s), 6.43-6.46 (1H, m), 6.54-6.57 (1H, m), 6.68-6.73 (1H, m), 6.81-6.85 (2H, m), 6.88-6.92 (1H, m), 7.18-7.26 (1H, m)

10 (参考例 79)

1-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル]-2-(4-テトラヒドロピラニル) エタノン

- 4-(4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルニトロベンゼン 199 mg を塩化メチレン 15 mL に溶かし、4-テトラヒドロピラニルアセチルクロリド 473 mg を加え、四塩化チタン 2.6 mL を滴下した後、室温にて 2 日間攪拌した。反応混合物を氷水 100 mL にあけ、塩化メチレン 30 mL を加えて 20 分間攪拌した。反応混合物を分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、1 mol/L 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製して、1-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル]-2-(4-テトラヒドロピラニル) エタノンを 96 mg 得た。
- 20

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.33-1.43 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.14-2.28 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.77-2.82 (2H, m), 3.38-3.47 (2H, m), 3.92-3.97 (2H, m), 6.86 (1H, dd, $J=3.0, 9.1\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.04 (2H, s), 11.98 (1H, s)
- 25

(参考例 80)

4- (4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル) -2- (4-フルオロフェノキシ) フェノール、および4- [(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェニル) ヒドロキシメチル] -2- (4-フルオロフェノキシ) フェノール

- 5 [4-ベンジルオキシ-3- (4-フルオロフェノキシ) フェニル] (4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェニル) メタノール66mgをテトラヒドロフラン10mLに溶かし、10%パラジウム炭素触媒(50%含水晶) 66mgを加え、室温にて水素雰囲気下常圧で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル(1:1))にて精製して、4- (4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル) -2- (4-フルオロフェノキシ) フェノール12mgと4- [(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェニル) ヒドロキシメチル] -2- (4-フルオロフェノキシ) フェノール3mgを得た。
- 10 4- (4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル) -2- (4-フルオロフェノキシ) フェノール

- 15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 2.11 (6H, s), 3.81 (2H, s), 6.41 (2H, s), 6.56-6.57 (1H, m), 6.62-6.65 (1H, m), 6.83-6.95 (3H, m), 6.95-7.05 (2H, m)

- 20 4- [(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェニル) ヒドロキシメチル] -2- (4-フルオロフェノキシ) フェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.94 (1H, brs), 2.15 (6H, s), 3.55 (2H, brs), 5.46 (1H, brs), 6.13 (1H, s), 6.34 (2H, s), 6.77-6.82 (1H, m), 6.92-7.03 (6H, m)

- 25 (参考例81)

4- (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルベンゾイル) -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル

(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェニル) (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル) メタノン27mgをテトラヒドロフラン3mLに溶解し、

ピリジン 7 μ L を加えた。氷冷攪拌下エチルマロニルクロリド 10 μ L を滴下し、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に 1 mol/L 塩酸 5 mL を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルベンゾイル)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 38 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.24 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.12 (6H, s), 3.39 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.49 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.14 (2H, s), 6.83-6.88 (1H, m), 7.30 (2H, s), 7.31-7.50 (6H, m), 7.88 (1H, brs), 9.25 (1H, brs)

(参考例 82)

参考例 81 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.12 (6H, s), 3.36 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.00 (2H, s), 6.35 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.20-7.50 (7H, m), 9.14 (1H, s)

20

4-(4-ベンジルオキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.70-1.94 (4H, m), 2.09 (6H, s), 2.66-2.98 (4H, m), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.96 (2H, s), 6.01 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.47 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.18-7.52 (7H, m), 9.11 (1H, s)

25

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニルスルファニル)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.16 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.42 (6H, s), 3.31 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.00 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.20-7.40 (7H, m), 9.23 (1H, s)

5 2-フルオロ-4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.95-2.18 (6H, m), 3.36 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.52 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.00 (2H, s), 6.35 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.10-7.55 (5H, m), 8.01 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.40 (1H, s)

10 4-(4-ベンジルオキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ)-2,3,5-トリクロロマロンアニリド酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.35 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.72-1.88 (4H, m), 2.73-2.80 (2H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.98 (2H, s), 6.06 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.27-7.45 (5H, m), 8.59 (1H, s), 10.03 (1H, s)

15 4-[4-メトキシ-3-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]フェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.07 (6H, s), 2.79-2.89 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.43 (1H, dd, $J=3.1, 8.9\text{Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.80-6.85 (2H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.28 (2H, s), 9.13 (1H, s)

20 4-[4-メトキシ-3-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]フェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル

25 4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2,3,5-トリクロロマロンアニリド酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.36 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.56 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.02 (2H, s), 6.41 (1H, dd, $J=3.1, 8.9\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.29-7.47 (5H, m), 8.60 (1H, s), 10.06 (1H, s)

5

4- (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ) -2, 3, 5-トリメチルマロンアニリド酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.09 (6H, s), 2.20 (3H, s), 3.36 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.51 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.99 (2H, s), 6.31 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.27-7.44 (5H, m), 7.51 (1H, s), 9.03 (1H, brs)

10

(製造例1)

15 4- [3- (4-フルオロベンゾイル) -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物1)

[5- (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -2-ヒドロキシフェニル] (4-フルオロフェニル) メタノン 28.88g を塩化メチレン 1000 mL とテトラヒドロフラン 700 mL の混合溶媒に溶解し、ピリジン 7.31 mL を加えた。氷冷攪拌下エチルマロニルクロリド 11.05 mL を滴下し、2時間室温で攪拌した。反応混合物に希塩酸 300 mL を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、4- [3-
20 (4-フルオロベンゾイル) -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 38.20 g を得た。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.10 (6H, s), 3.47 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.94-6.98 (3H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.28 (2H, s), 7.64-7.69 (2H, m), 9.17 (1H, s), 11.42 (1H, s)

(製造例 2)

製造例 1 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

- 4-〔3-(2-シクロヘキシルエチル)-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3,
5 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.77-1.00 (2H, m), 1.08-1.50 (9H, m), 1.56-1.80 (5H, m), 2.10 (6H, s), 2.46-2.62 (2H, m), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.67 (1H, s), 6.39 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.28 (2H, s), 9.15 (1H, s)

10

- 4-〔3-(2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.77-1.90 (16H, m), 2.10 (6H, s), 3.47 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.76-4.88 (1H, m), 6.36 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 6.55 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.29 (2H, s), 7.47 (1H, s), 9.14 (1H, s)

15

- 4-〔4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルメチル)フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 4)

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.26-1.40 (5H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.73-1.89 (1H, m), 2.08 (6H, s), 2.48 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 3.28-3.40 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.88-4.00 (2H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.76 (1H, brs), 6.38 (1H, dd, $J=2.9, 8.6\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.28 (2H, s), 9.20 (1H, s)

25

- 4-〔4-ヒドロキシ-3-〔2-(3-テトラヒドロフラニル)エチル〕フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 5)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.48-1.74 (3H, m), 1.98-2.27 (8H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 3.32-3.42 (1H, m), 3.47

(2H, s), 3.68-3.80 (1H, m), 3.82-3.95 (2H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 4.78 (1H, brs), 6.40 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 6.55 (1H, d, J=3.0Hz), 6.60 (1H, d, J=8.6Hz), 7.29 (2H, s), 9.15 (1H, s)

- 5 4-〔4-ヒドロキシ-3-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル)フェノキシ〕-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物6)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.08 (6H, s), 3.47 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 6.48 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 6.53 (1H, d, J=3.0Hz), 6.70 (1H, d, J=8.7Hz), 6.87 (1H, d, J=9.7Hz), 7.27 (2H, s), 7.28 (1H, d, J=9.7Hz), 9.32 (1H, s)

10

4-〔4-ヒドロキシ-3-(2-メトキシベンゾイル)フェノキシ〕-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物7)

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.13 (6H, s), 3.45 (2H, s), 3.72 (3H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 6.71 (1H, d, J=3.0Hz), 6.77-6.92 (3H, m), 6.99-7.03 (2H, m), 7.29 (2H, s), 7.44-7.48 (1H, m), 9.13 (1H, s), 12.05 (1H, s)

- 20 4-〔4-ヒドロキシ-3-〔(2-ヒドロキシフェニル)ヒドロキシメチル〕フェノキシ〕-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物8)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 2.02 (6H, s), 3.44 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 6.08 (1H, s), 6.38 (1H, d, J=3.0Hz), 6.54 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 6.76 (1H, d, J=8.7Hz), 6.77-6.90 (3H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.19 (2H, s), 9.16 (1H, s)

25

4-〔4-ヒドロキシ-3-〔2-(4-テトラヒドロピラニル)エチル〕フェノキシ〕-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物9)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.25-1.35 (2H, m), 1.33 (3H, t, J=

7.1Hz), 1.45-1.56 (3H, m), 1.61-1.66 (2H, m), 2.09 (6H, s), 2.52-2.58 (2H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.92-3.98 (2H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 5.31 (1H, s), 6.38 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 6.54 (1H, d, J=3.0Hz), 6.61 (1H, d, J=8.7Hz), 7.28 (2H, s), 9.17 (1H, s)

5

4 - (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンジル) - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 10)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (6H, d, J=6.9Hz), 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.22 (6H, s), 3.15 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.46 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.77 (1H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.0, 8.1Hz), 6.58 (1H, d, J=8.1Hz), 6.91 (1H, d, J=2.0Hz), 7.26 (2H, s), 9.06 (1H, s)

15 4 - [3 - (4-フルオロベンゾイル) - 4-ヒドロキシベンジル] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 11)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 2.19 (6H, s), 3.47 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 6.96 (1H, d, J=8.5Hz), 7.08-7.13 (3H, m), 7.20 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.25 (2H, s), 7.54-7.60 (2H, m), 9.11 (1H, s)

20

4 - [3 - (4-フルオロフェノキシ) - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 12)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 2.08 (6H, s), 3.44 (2H, s), 4.25 (2H, q, J=7.1Hz), 5.30 (1H, s), 6.32-6.37 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=9.3Hz), 6.93-6.98 (2H, m), 6.98-7.03 (2H, m), 7.25 (2H, s), 9.09 (1H, s)

25

4 - [[3 - (4-フルオロフェノキシ) - 4-ヒドロキシフェニル] ヒドロキシメチル] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 13)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.05 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 2.23 (6H, s), 3.45 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.50 (1H, s), 6.19 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.73-6.78 (1H, m), 6.91-7.04 (6H, m), 7.22 (2H, s), 9.14 (1H, s)

5

4-〔3-(4-フルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシベンジル〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物14)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.18 (6H, s), 3.45 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.41 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=2.0, 8.2\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.88-6.96 (2H, m), 6.97-7.05 (2H, m), 7.23 (2H, s), 9.07 (1H, s)

10

4-〔4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物15)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.73-1.83 (2H, m), 2.02-2.08 (2H, m), 2.11 (6H, s), 3.47 (2H, s), 3.53-3.60 (2H, m), 3.94-4.01 (2H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.38-4.45 (1H, m), 5.27 (1H, s), 6.12 (1H, dd, $J=2.7, 8.8\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.29 (2H, s), 9.15 (1H, s)

15

4-〔4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)ベンジル〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物16)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.70-1.80 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.22 (6H, s), 3.47 (2H, s), 3.50-3.58 (2H, m), 3.92 (2H, s), 3.90-3.97 (2H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.33-4.40 (1H, m), 5.51 (1H, s), 6.47 (1H, brd, $J=8.1\text{Hz}$), 6.52 (1H, brs), 6.79 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.26 (2H, s), 9.09 (1H, s)

20

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピル-2-メチルオキシフェノキシ)-

3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 17)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.39 (6H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.08 (6H, s), 3.47 (2H, s), 3.56 (1H, heptet, $J=7.1\text{Hz}$), 3.96 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.29 (1H, brs), 5.95 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.25 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.27 (2H, s), 9.16 (1H, s)

(製造例 3)

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 18)

10 4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 37.3 g をトリフルオロ酢酸-ジメチルスルフィド-水 (95:5:10) の混合溶媒 100 mL に溶解し、室温で 12 時間放置した。溶媒を減圧下に留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサノ-酢酸エチル) にて精製し、4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 22.1 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.09 (6H, s), 3.18 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.14 (1H, s), 6.27 (1H, dd, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.28 (2H, s), 9.16 (1H, s)

(製造例 4)

製造例 3 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 19)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.00-2.13 (6H, m), 3.16 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.52 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.41 (1H, s)

4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェニルスルファニル) -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物20)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.18 (6H, d, J=6.9Hz), 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.40 (6H, s), 3.13 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.57 (1H, d, J=8.3Hz), 6.94 (1H, d, J=2.0Hz), 7.38 (2H, s), 9.25 (1H, s)

4- (4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ) -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物21)

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 1.74-1.92 (4H, m), 2.07 (6H, s), 2.60-2.73 (2H, m), 2.89-2.95 (2H, m), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.85 (1H, s), 5.95 (1H, d, J=8.6Hz), 6.39 (1H, d, J=8.6Hz), 7.28 (2H, s), 9.15 (1H, s)

15

2, 3, 5-トリクロロ-4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) マロンアニリド酸エチル (化合物22)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23 (6H, d, J=6.9Hz), 1.35 (3H, t, J=7.1Hz), 3.18 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.56 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.1Hz), 4.88 (1H, s), 6.37 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 6.63 (1H, d, J=8.7Hz), 6.81 (1H, d, J=3.0Hz), 8.58 (1H, s), 10.07 (1H, s)

20

4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) -2, 3, 5-トリメチルマロンアニリド酸エチル (化合物23)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22 (6H, d, J=6.9Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 2.08 (6H, s), 2.20 (3H, s), 3.17 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.51 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.1Hz), 4.45 (1H, s), 6.26 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 6.57 (1H, d, J=8.6Hz), 6.75 (1H, d, J=3.0Hz), 7.50 (1H, s), 9.04 (1H, s)

25

2, 3, 5-トリクロロ-4-(4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ) マロンアニリド酸エチル (化合物 24)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.35 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.79-1.91 (4H, m), 2.63-2.72 (2H, m), 2.87-2.94 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.53 (1H, s), 6.02 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.57 (1H, s), 10.01 (1H, s)

(製造例 5)

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンゼンスルホニル)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 25)

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェニルスルファニル)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 60 mg を塩化メチレン 20 mL に溶解し、 m -クロロ過安息香酸 65 mg 加え、室温にて 20 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンゼンスルホニル)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 51 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.61 (6H, s), 3.21 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.30 (1H, brs), 6.74 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.30-7.44 (3H, m), 7.64 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 9.44 (1H, s)

(製造例 6)

4-[3-[(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 26)

水素化ホウ素ナトリウム 6 mg をテトラヒドロフラン 0.5 mL に懸濁させ、

酢酸 22 μ L を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に 4-〔3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 23 mg のテトラヒドロフラン 2 mL 溶液を加え、室温にて 13 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、
 5 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と飽和食塩水の 1:1 混合溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製して、4-〔3-〔(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル
 10 18 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.04 (6H, s), 3.42 (2H, s), 3.52 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.84 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 6.36 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.51 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.98-7.03 (2H, m), 7.23 (2H, s), 7.28-7.33 (2H, m), 7.50 (1H, s), 9.17 (1H, s)
 15

(製造例 7)

製造例 6 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-〔3-〔(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシベンジル〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 27)
 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.15 (6H, s), 3.14 (1H, brs), 3.45 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.87 (1H, s), 6.46 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J=1.8, 8.3\text{Hz}$), 6.98-7.04 (2H, m), 7.21 (2H, s), 7.25-7.31 (2H, m),
 25 7.56 (1H, brs), 9.08 (1H, s)

(製造例 8)

4-〔3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 28)

4-〔3-〔(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 713.5mg をエタノール 10mL に溶解し、氷冷攪拌下 10%パラジウム炭素触媒 700mg を加え、室温にて水素雰囲気下常圧で 24 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、4-〔3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 620mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.08 (6H, s), 3.46 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.41 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.88-7.01 (2H, m), 7.08-7.23 (2H, m), 7.27 (2H, s), 9.15 (1H, s)

(製造例 9)

4-〔4-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシベンゾイル)フェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 29)

4-〔4-ヒドロキシ-3-(2-メトキシベンゾイル)フェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 39mg を塩化メチレン 10mL に溶解し、 -78°C にて 1M 三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 800 μL を滴下した後、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に氷を加え、1 時間攪拌した後、塩化メチレンで抽出した。有機層を 2mol/L 塩酸にて洗浄した後、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を塩化メチレンで洗浄し、氷と濃塩酸にて酸性にした後、塩化メチレン-メタノール (20:1) 混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、4-〔4-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシベンゾイル)フェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 24mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.15 (6H, s), 3.52 (2H, s), 6.83-6.87 (1H, m), 6.93 (1H, brs), 7.01 (2H, brs), 7.02-7.08 (2H, m), 7.25 (2H, s), 7.46-7.54 (2H, m), 8.20 (1H, s), 10.05 (1H, s), 10.67 (1H, s)

(製造例 10)

4-〔4-ヒドロキシ-3-〔2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル〕フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物30)

- 4-〔4-メトキシ-3-〔2-(2-メトキシフェニル)エチル〕フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 35 mg を塩化メチレン 2 mL に溶かし、
5 -78℃にて1M三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 800 μL を滴下した後、室温にて一晩攪拌した。反応混合物にエタノール 20 mL を加えた後、減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール 3 mL に溶かした後、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 3 mL を加え、60℃にて30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。
10 水層に1 mol/L 塩酸、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、4-〔4-ヒドロキシ-3-〔2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル〕フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 28 mg を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2.09 (6H, s), 2.70-2.83 (4H, m), 3.46 (2H, s), 6.44-6.52 (2H, m), 6.72 (1H, d, J=8.4Hz), 6.78
15 -6.85 (2H, m), 7.07-7.12 (2H, m), 7.26 (2H, s)

(製造例11)

- 4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸メチル (化合物31)
20

- 4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-イソプロピルフェノール 188 mg とマロン酸ジメチル 520 mg を 110℃にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、4-(4-ヒドロキシ-3-イソ
25 プロピルフェノキシ)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸メチル 15.3 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21 (6H, d, J=6.9Hz), 2.10 (6H, s), 3.17 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.49 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.81 (s, 1H), 6.29 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 6.59 (1H, d, J=8.6Hz), 6.72 (1H, d, J

=3.0Hz), 7.28 (2H, s), 9.09 (1H, s)

(製造例 1 2)

製造例 1 1 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

- 5 4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸ベンジル (化合物 3 2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.10 (6H, s), 3.16 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.52 (2H, s), 4.55 (1H, s), 5.24 (2H, s), 6.30 (1H, dd, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.26 (2H, s), 7.33-7.42 (5H, m)

4-[3-[3-(2-カルボキシエチル)ベンジル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸メチル (化合物 3 3)

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.07 (6H, s), 2.61 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.48 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.86 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.49 (1H, dd, $J=3.0, 8.3\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.00-7.02 (3H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.24 (2H, s), 9.09 (1H, s)

(製造例 1 3)

- 20 4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンゾイル)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 3 4)

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルベンゾイル)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 38mg を酢酸エチル 10mL に溶解し、10%パラジウム炭素触媒 (50%含水晶) 38mg を加え、室温にて水素雰囲気下
25 常圧で3時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンゾイル)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチルを28mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.25 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.08 (6H, s), 3.23 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.50 (2H, s), 4.2

8 (2H, q, J=7.1Hz), 6.32 (1H, brs), 6.72 (1H, d, J=8.3Hz), 7.27 (2H, s), 7.32 (1H, brs), 7.86 (1H, brs), 9.30 (1H, s)

(製造例 14)

5 4-〔3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 35)

4-〔3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシベンジル〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 9 mg を塩化メチレン 3 mL に溶かし、トリエチルシラン 15.5 μ L およびトリフルオロ酢酸 3 mL を加えた後、アルゴン雰囲気下室温にて一晚攪拌した。反応混合物に水 10 mL を加え、室温にて 15 分間攪拌した後、反応混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製して、4-〔3-(4-フルオ

10 ロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 4 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.20 (6H, s), 3.46 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.52 (1H, s), 6.63 (1H, d, J=8.2Hz), 6.69 (1H, dd, J=2.1, 8.2Hz), 6.74

20 (1H, d, J=2.1Hz), 6.93-6.96 (2H, m), 7.09-7.13 (2H, m), 7.25 (2H, s), 9.07 (1H, brs)

(製造例 15)

3, 5-ジブromo-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) マ

25 ロンアニリド酸エチル (化合物 36)

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジブromoアニリン 400 mg を用い、製造例 1 及び製造例 3 と同様の方法により、N-〔3, 5-ジブromo-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) マロンアニリド酸エチル 119 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.20 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.49 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.80 (1H, brs), 6.35 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.86 (2H, s), 9.49 (1H, s)

5 (製造例 16)

(-) -4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 37)

(-) -B-クロロジイソピノカンフェイルボラン 3.7 g をテトラヒドロフラン 6 mL に溶解し、 -15°C にて攪拌下、ピリジン 1.87 mL を滴下した。反応混合物に 4- [3- (4-フルオロベンゾイル) -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 2.28 g のテトラヒドロフラン溶液 6 mL を滴下し、室温にて 16 時間攪拌した。反応混合物を -15°C にて攪拌し、30% 過酸化水素水 6 mL を滴下した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、(-) -4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 0.315 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.06 (6H, s), 3.45 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.87 (1H, s), 6.36 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J=3.2, 8.8\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.97-7.08 (2H, m), 7.22-7.39 (4H, m), 9.12 (1H, s)

25

(製造例 17)

製造例 16 と同様にして、(+)-B-クロロジイソピノカンフェイルボランを用いて以下の化合物を合成した。

(+) -4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒ

ドロキシフェノキシ] - 3, 5 - ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 38)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.06 (6H, s), 3.44 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.87 (1H, s), 6.36 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J=3.2, 8.8\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.97-7.08 (2H, m), 7.22-7.39 (4H, m), 9.14 (1H, s)

(製造例 18)

4 - [3 - [(4 - フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4 - ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5 - ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 39)

4 - [3 - [(4 - フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4 - ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5 - ジメチルマロンアニリド酸エチル 1.40 g にエタノール 20 mL と 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 20 mL を加え、アルゴン雰囲気下 60°C にて 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に 1 mol/L 塩酸と飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、4 - [3 - [(4 - フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4 - ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5 - ジメチルマロンアニリド酸 1.31 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.01 (6H, s), 3.33 (2H, s), 5.70 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.40 (1H, dd, $J=3.2, 8.8\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.01-7.13 (2H, m), 7.23-7.43 (4H, m), 9.07 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.60 (1H, brs)

(製造例 19)

製造例 18 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

2, 3, 5 - トリクロロ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルフェノキシ) マロンアニリド酸 (化合物 40)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 1.18 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$),

3.21 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.44 (2H, s), 6.26 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$),
6.55 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.40 (1H, brs)

3, 5-ジブromo-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)マ
5 ロンアニリド酸 (化合物41)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 1.20 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$),
3.22 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 6.36 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$),
6.63 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.86 (2H, s)

10 4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2, 3, 5-トリメ
チルマロンアニリド酸 (化合物42)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$),
2.07 (6H, s), 2.18 (3H, s), 3.24 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.49 (2H, s),
6.21 (1H, dd, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=3.0$
15 Hz), 7.40 (1H, s)

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピル-2-メトキシフェノキシ)-3,
5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物43)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 1.39 (6H, d, $J=7.1\text{Hz}$),
20 2.09 (6H, s), 3.46 (2H, s), 3.55 (1H, heptet, $J=7.1\text{Hz}$), 3.96 (3H, s),
5.93 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.25 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.29 (2H, s)

2, 3, 5-トリクロロ-4-(4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒ
ドロ-1-ナフチルオキシ)マロンアニリド酸 (化合物44)

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 1.70-1.85 (4H, m), 2.60
-2.72 (2H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 3.42 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$),
6.34 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.36 (1H, s)

4-[4-ヒドロキシ-3-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3

－イルメチル) フェノキシ] － 3, 5－ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 4 5)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 2.07 (6H, s), 3.45 (2H, s), 3.85 (2H, s), 6.46-6.53 (3H, m), 6.70 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=9.7\text{Hz}$), 7.25-7.30 (3H, m)

4－〔4－ヒドロキシ－3－〔2－(4－テトラヒドロピラニル) エチル〕 フェノキシ] － 3, 5－ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 4 6)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.23-1.34 (2H, m), 1.45-1.53 (3H, m), 1.61-1.68 (2H, m), 2.10 (6H, s), 2.51-2.57 (2H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.92-3.98 (2H, m), 6.38 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.29 (2H, s)

4－(4－ヒドロキシ－3－イソプロピルベンゾイル) － 3, 5－ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 4 7)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 1.22 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.10 (6H, s), 3.27 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.46 (2H, s), 6.73 (1H, brd, $J=8.4\text{Hz}$), 7.28 (2H, s), 7.35 (1H, brs), 7.79 (1H, brs)

4－(4－ヒドロキシ－3－イソプロピルベンジル) － 3, 5－ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 4 8)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.21 (6H, s), 3.19 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.46 (2H, s), 3.91 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J=2.0, 8.1\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.23 (2H, s)

4－〔3－(4－フルオロベンゾイル) － 4－ヒドロキシベンジル] － 3, 5－ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 4 9)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.20 (6H, s), 3.53 (2H, s), 3.92

(2H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.07-7.17 (3H, m), 7.15-7.23 (3H, m),
7.53-7.62 (2H, m), 8.25 (1H, brs), 11.68 (1H, s)

4-〔3-〔(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシ
5 ベンジル〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物50)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 2.15 (6H, s), 3.43 (2H,
s), 3.85 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.51 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, J
=8.3Hz), 6.76 (1H, dd, $J=1.4, 8.3\text{Hz}$), 6.96-7.03 (2H, m), 7.20 (2H, s),
7.25-7.33 (2H, m)

10

4-〔3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル〕-3, 5-
ジメチルマロンアニリド酸 (化合物51)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 2.19 (6H, s), 3.44 (2H,
s), 3.87 (4H, s), 6.63 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.90-6.96 (2H, m); 7.10
15 -7.17 (2H, m), 7.23 (2H, s)

4-〔3-(4-フルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3,
5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物52)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 2.04 (6H, brs), 3.40 (2
20 H, brs), 6.27-6.38 (2H, m), 6.80-7.03 (5H, m), 7.20-7.30 (2H, brs)

4-〔〔3-(4-フルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシフェニル〕 ヒドロ
キシメチル〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物53)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 2.23 (6H, s), 3.43 (2H,
25 s), 6.17 (1H, s), 6.76-6.79 (1H, m), 6.89-6.93 (4H, m), 6.93-7.01 (2H,
m), 7.19 (2H, s)

4-〔3-(4-フルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシベンジル〕-3, 5-
ジメチルマロンアニリド酸 (化合物54)

^1H -NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 2.19 (6H, s), 3.42 (2H, s), 3.87 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J=2.0, 8.3\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.86-6.92 (2H, m), 6.94-7.02 (2H, m), 7.22 (2H, s)

5

4-〔4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物55)

^1H -NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 1.73-1.84 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.11 (6H, s), 3.45 (2H, s), 3.54-3.61 (2H, m), 3.95-4.03 (2H, m), 4.38-4.47 (1H, m), 6.12 (1H, dd, $J=2.8, 8.7\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.29 (2H, s)

10

4-〔4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)ベンジル〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物56)

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.68-1.78 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.21 (6H, s), 3.45 (2H, s), 3.50-3.56 (2H, m), 3.92 (2H, s), 3.93-3.99 (2H, m), 4.33-4.38 (1H, m), 6.46 (1H, brd, $J=8.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, br s), 6.78 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.26 (2H, s)

15

20 4-〔4-ヒドロキシ-3-(2-メトキシベンゾイル)フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物57)

^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm: 2.11 (6H, s), 3.41 (2H, s), 3.71 (3H, s), 6.68 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.78-7.00 (3H, m), 7.02-7.12 (1H, m), 7.23-7.37 (3H, m), 7.44-7.55 (1H, m)

20

25

4-〔3-〔3-(2-カルボキシエチル)ベンジル〕-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物58)

^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm: 2.02 (6H, s), 2.53 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.82 (2H, s), 6.31 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.41

(1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 6.67 (1H, d, J=8.6Hz), 6.93-7.05 (3H, m), 7.08-7.18 (1H, m), 7.26 (2H, s)

4- (4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ) -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物59)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 1.73-1.88 (4H, m), 2.05 (6H, s), 2.59-2.61 (2H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 3.42 (2H, s), 5.86 (1H, d, J=8.7Hz), 6.35 (1H, d, J=8.7Hz), 7.30 (2H, s)

10 4- [3- (2-シクロヘキシルエチル) -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物60)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 0.81-0.98 (2H, m), 1.08-1.47 (6H, m), 1.56-1.80 (5H, m), 2.08 (6H, s), 2.51 (2H, t, J=7.8Hz), 3.43 (2H, s), 6.37 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 6.42 (1H, d, J=3.0Hz), 6.62 (1H, d, J=8.6Hz), 7.31 (2H, s)

4- [3- (4-フルオロベンジル) -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物61)

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.99 (6H, s), 3.32 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.32 (1H, dd, J=3.1, 8.6Hz), 6.53 (1H, d, J=3.1Hz), 6.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.00-7.13 (2H, m), 7.14-7.27 (2H, m), 7.32 (2H, s), 9.06 (1H, brs), 10.07 (1H, s)

25 4- [3- (4-フルオロベンゾイル) -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物62)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.05 (6H, s), 3.32 (2H, s), 6.62 (1H, d, J=2.7Hz), 6.80-6.95 (2H, m), 7.25-7.42 (4H, m), 7.68-7.82 (2H, m), 9.82 (1H, s), 10.04 (1H, s), 12.61 (1H, s)

4-〔3-(2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ
フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物63)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.75-1.85 (13H, m), 2.02 (6H, s), 3.33 (2H, s), 4.78-4.93 (1H, m), 6.38 (1H, dd; $J=3.2, 8.7\text{Hz}$), 6.62
5 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.33 (2H, s), 8.85 (1H, s),
10.02 (1H, s), 12.61 (1H, brs)

2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,
5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物64)

10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 1.15 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.95-2.12
(6H, m), 3.23 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.51 (2H, s), 6.28 (1H, dd, $J=3.0,$
8.4Hz), 6.56-6.68 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

4-〔4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルメチル)フェノキシ〕-3,
5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物65)

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.05-1.28 (2H, m), 1.37-1.50
(2H, m), 1.65-1.80 (1H, m), 2.02 (6H, s), 2.38 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 3.11-
3.26 (2H, m), 3.33 (2H, s), 3.70-3.85 (2H, m), 6.34 (1H, dd, $J=3.1, 8.$
7Hz), 6.42 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.33 (2H, s), 8.86
20 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.55 (1H, brs)

4-〔4-ヒドロキシ-3-〔2-(3-テトラヒドロフラニル)エチル〕フ
ェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物66)

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.35-1.61 (3H, m), 1.84-2.15
(8H, m), 2.30-2.65 (2H, m), 3.12-3.26 (1H, m), 3.33 (2H, s), 3.48-3.80
(3H, m), 6.32 (1H, dd, $J=3.1, 8.7\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.65 (1H,
d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.33 (2H, s), 8.88 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.63 (1H, br
s)

4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェニルスルファニル) -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物67)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.07 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.34 (6H, s), 3.11 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.35 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.26 (1H, s), 10.16 (1H, s), 12.60 (1H, brs)

4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンゼンスルホニル) -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物68)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.15 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.53 (6H, s), 3.20 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.36 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.34-7.50 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.37 (1H, s), 10.51 (1H, s), 12.65 (1H, brs)

15 4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物69)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 1.90 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.10 (6H, s), 3.21 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.46 (2H, s), 6.26 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.27 (2H, s)

(製造例20)

4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸ナトリウム (化合物70)

25 4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 2.28g をメタノール 20mL に溶解し、1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 20mL を加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物に水とジエチルエーテルを加え、水層を分取し、1mol/L 塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機

層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣に2m o
1/L水酸化ナトリウム水溶液4. 3mL加え、溶媒を減圧留去し、4-〔3
-〔(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシフェノキ
シ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸ナトリウム1. 53gを得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.99 (6H, s), 2.87 (2H, s), 5.
86 (1H, s), 6.37 (1H, dd, $J=3.0, 9.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.80
(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.98-7.12 (2H, m), 7.20-7.38 (4H, m), 12.23 (1H, s)

(製造例21)

- 10 製造例20と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-〔3-〔(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシ
フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸カリウム (化合物71)

- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.99 (6H, s), 2.84 (2H, s), 5.
88 (1H, s), 6.38 (1H, dd, $J=3.1, 9.0\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.84
15 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.00-7.15 (2H, m), 7.24-7.40 (4H, m), 12.48 (1H, s)

(-) -4-〔3-〔(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル〕-4-ヒ
ドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸ナトリウム (化
合物72)

- 20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.99 (6H, s), 2.90 (2H, s), 5.
71 (1H, s), 5.87 (1H, s), 6.39 (1H, dd, $J=3.1, 8.6\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=$
8.6Hz), 6.84 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.00-7.15 (2H, m), 7.23-7.40 (4H, m), 9.
22 (1H, brs), 12.14 (1H, brs)

- 25 (+) -4-〔3-〔(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル〕-4-ヒ
ドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸ナトリウム (化
合物73)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.99 (6H, s), 2.93 (2H, s), 5.
71 (1H, s), 5.87 (1H, s), 6.39 (1H, dd, $J=3.1, 8.6\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=$

8.6Hz), 6.84 (1H, d, J=3.1Hz), 7.00-7.15 (2H, m), 7.23-7.40 (4H, m), 9.18 (1H, brs), 11.99 (1H, brs)

(製造例 22)

- 5 ビス〔4-〔3-〔(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸〕カルシウム (化合物 74)

4-〔3-〔(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 0.358 g と水酸化カルシウム 30 mg をメタノール 30 mL に加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、ビス〔4-〔3-〔(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸〕カルシウム 0.370 g を得た。

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.99 (6H, s), 3.04 (2H, s), 5.71 (1H, s), 5.87 (1H, s), 6.40 (1H, dd, J=3.1, 8.6Hz), 6.65 (1H, d, J=8.6Hz), 6.82 (1H, d, J=3.1Hz), 7.00-7.15 (2H, m), 7.23-7.43 (4H, m), 9.17 (1H, brs), 11.21 (1H, brs)

(製造例 23)

- 20 4-〔3-〔(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸メチル (化合物 75)

4-〔3-〔(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸ナトリウム 755 mg を 10 mL のメタノールに溶かし、ヨウ化メチル 0.123 mL を加え、40℃
25 にて一晩加熱攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製して、4-〔3-〔(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシフェノキシ

シ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸メチルを55mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.04 (6H, s), 3.30 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 3.46 (2H, s), 3.81 (3H, s), 5.86 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 6.36 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.98-7.04
5 (2H, m), 7.26 (2H, s), 7.28-7.34 (2H, m), 7.38 (1H, s), 9.07 (1H, s)

(製造例24)

(+) - 4 - [3 - [(4 - フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4 - ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸L-チロシンアミ
10 ド塩 (化合物76)

(+) - 4 - [3 - [(4 - フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4 - ヒドロキシフェノキシ - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸ナトリウム1.0gおよびL-チロシンアミド塩酸塩0.51gを水20mLに懸濁させ、50℃にて溶解させた。室温にて放冷攪拌し、析出物をろ取して、(+) - 4 -
15 [3 - [(4 - フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4 - ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸L-チロシンアミド塩1.11gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.00 (6H, s), 2.60-2.70 (1H, m), 2.81-2.92 (1H, m), 3.16 (2H, s), 3.45-3.57 (1H, m), 5.71 (1H, brs),
20 5.87 (1H, s), 6.39 (1H, dd, $J=3.2, 8.6\text{Hz}$), 6.60-6.80 (3H, m), 6.84 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.97-7.44 (10H, m), 7.50 (1H, s), 9.14 (1H, brs), 10.83 (1H, brs)

(製造例25)

25 3, 5-ジブromo-3' - (6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イルメチル) - L - サイロニン (化合物77)

化合物77を、JP61/167643に記載された実施例33と同様にして製造した。

N- [4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルフェニル] オキサミド酸エチル (化合物78)

化合物78を、JP06/172275に記載された例20と同様にして製造した。

N- [3, 5-ジメチル-4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) ベンゾイル] グリシン (化合物79)

化合物79を、WO00/39077に記載された実施例211と同様に製造した。

〔産業上の利用可能性〕

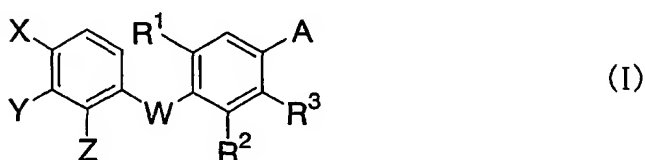
本発明の有効成分である甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、特に前記一般式(I)で表される化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩は、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼの発現を低下させる作用を有し、癌または前癌病変のマーカー酵素である胎盤型グルタチオンS-トランスフェラーゼ (GSTP) が発現した肝変異巣、および癌または前癌状態で増加する血中のマーカー酵素であるγ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) を顕著に低下させ、優れた肝腫瘍抑制作用を有する。さらに当該化合物は、肝臓内グルタチオン含量を低下させ、肝癌細胞の増殖を抑制する作用を有する。さらに当該化合物は、甲状腺ホルモンに認められる副作用が軽微であり、極めて高い安全性を示す。従って当該化合物は、肝癌の予防または再発抑制剤として極めて有用である。

請求の範囲

1. 肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストを有効成分として含有する、肝癌の予防または再発抑制剤。

2. 前記甲状腺ホルモン受容体アゴニストが、さらに肝グルタチオン低下作用を有する、請求項1に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

3. 前記甲状腺ホルモン受容体アゴニストが、以下の一般式 (I) :



〔式中、

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子またはシアノ基を表し；

R^3 は、水素原子、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表し；

Wは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ を表し；

Xは、水酸基、または一般式 $-NH-G-V$ で表される基を表し；

Gは、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CS-NH-$ または $-CO-NH-$ を表し；

Vは、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、あるいは非置換または置換アリール基を表し；

Yは、 C_{1-10} アルキル基、トリフルオロメチル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、非置換または置換アリール基、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イルメチル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基または一般

式-Q-Tで表される基を表すか、あるいはXとYが一緒になって、-NH-C=C(R⁷)-を形成し；

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、あるいは非置換または置換アリール基を表すか、あるいはR⁴およびR⁵が、それらが結合している窒素原子と一緒に5～7員の環状アミンを形成し；

R⁶は、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、あるいは非置換または置換アリール基を表し；

R⁷は、水素原子、またはC₁₋₆アルキル基を表し；

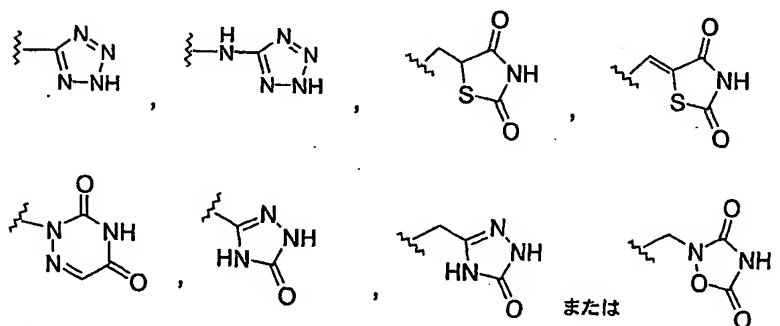
10 Qは、-O-、-CH₂-、-CH(OH)-、または-CO-を表し；

Tは、非置換または置換アリール基、非置換または置換アリールメチル基、環内に酸素原子を有してもよいC₃₋₈シクロアルキル基、あるいは環内に酸素原子を有してもよいC₃₋₈シクロアルキルメチル基を表し；

Zは、水素原子またはC₁₋₃アルコキシ基を表すか、あるいはYとZが、一緒に5
15 緒になって-(CH₂)_m-を形成し；

mは、3～4の整数を表し；

Aは、-NHCO-Y¹-CO₂R⁸、-CONHCH₂CO₂R⁸、-CH₂CH(R⁹)NR¹⁰R¹¹、または-Y²-COR¹²を表すか、あるいは以下の式：



20 で表される基を表し；

Y¹は、結合、C₁₋₆アルキレン基、または-CH=CH-を表し；

R⁸は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはアリールC₁₋₆アルキル基を表し；

R⁹は、カルボキシ基またはC₁₋₆アルコキシカルボニル基を表し；

R^{10} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表し；

R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-4} アルカノイル基を表し；

Y^2 は、結合または C_{1-6} アルキレン基を表し；

R^{12} は、ヒドロキシ基または C_{1-6} アルコキシ基を表す]

- 5 で表される化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩である、請求項1に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

4. R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基、またはハロゲン原子であり；

- 10 Aが、 $-NHCO-Y^1-CO_2R^8$ 、 $-CONHCH_2CO_2R^8$ 、または $-CH_2CH(R^9)NH_2$ であり；

Y^1 が、結合、または $-CH_2-$ であり；

R^8 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアリール C_{1-6} アルキル基であり；

- 15 R^9 が、カルボキシ基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基である、請求項3に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

5. Xが、水酸基であり；

- 20 Yが、 C_{1-6} アルキル基、トリフルオロメチル基、 $-S(O)_2R^6$ 、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基、または一般式 $-Q^1-T^1$ で表される基を表すか、あるいはXとYが一緒になって、 $-NH-C=C(R^7)-$ を形成し；

R^6 が、非置換または置換アリール基を表し；

R^7 が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を表し；

- 25 Q^1 が、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、または $-CO-$ であり；

T^1 が、非置換または置換アリール基、非置換または置換アリールメチル基、環内に酸素原子を有してもよい C_{5-6} シクロアルキル基、あるいは環内に酸素原子を有してもよい C_{5-6} シクロアルキルメチル基である、請求項4に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

6. R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基またはハロゲン原子であり；
 R^3 が、水素原子であり；
- 5 W が、 $-O-$ であり；
 X が、水酸基であり；
 Y が、一般式 $-Q^1-T^1$ で表される基であり；
 Q^1 が、 $-CH(OH)-$ であり；
 T^1 が、非置換または置換アリール基であり；
- 10 Z が、水素原子であり；
 A が、 $-NHCOCO_2R^8$ であり；
 R^8 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアリール C_{1-6} アルキル基である、請求項5に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。
- 15 7. Y が、 C_{1-6} アルキル基、トリフルオロメチル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基、または一般式 $-Q^1-T^1$ で表される基であり；
 Q^1 が、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、または $-CO-$ であり；
 T^1 が、非置換または置換アリール基、非置換または置換アリールメチル基
- 20 、環内に酸素原子を有してもよい C_{5-6} シクロアルキル基、あるいは環内に酸素原子を有してもよい C_{5-6} シクロアルキルメチル基であり；
 Z が、水素原子または C_{1-3} アルコキシ基を表すか、あるいは Y と Z が、一緒になって $-(CH_2)_4-$ を形成し；
 A が、 $-NHCOCH_2CO_2R^8$ であり；
- 25 R^8 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアリール C_{1-6} アルキル基である、請求項5に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。
8. W が、 $-O-$ である、請求項7に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

9. R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基またはハロゲン原子であり；

R^3 が、水素原子であり；

Yが、 C_{1-6} アルキル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基、または一般式 $-Q^2-T^2$ で表される基であり；

Q^2 が、 $-CH_2-$ 、または $-CH(OH)-$ であり；

T^2 が、非置換または置換アリール基であり；

Zが水素原子である、請求項8に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

10. 10. R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基であり；

Yが、一般式 $-Q^3-T^3$ で表される基であり；

Q^3 が、 $-CH(OH)-$ であり；

T^3 が、非置換または置換アリール基である、請求項9に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

15

11. 前記甲状腺ホルモン受容体アゴニストが、以下からなる群：

4-〔3-〔(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル〕 -4-ヒドロキシフェノキシ〕 -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4-〔3-〔(4-フルオロフェニル) メチル〕 -4-ヒドロキシフェノキシ〕 -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4-〔3-〔(4-クロロフェニル) ヒドロキシメチル〕 -4-ヒドロキシフェノキシ〕 -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4-〔3-〔(4-クロロフェニル) メチル〕 -4-ヒドロキシフェノキシ〕 -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4-〔4-ヒドロキシ-3-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル) フェノキシ〕 -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4-〔4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルメチル) フェノキシ〕 -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4-〔4-ヒドロキシ-3-〔2-(3-テトラヒドロフラニル) エチル〕

フェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸;

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸;

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) - 3, 5-ジブロモ
5 マロンアニリド酸;

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) - 3, 5-ジクロロマロンアニリド酸;

N-{4-[3-(4-フルオロベンゼンスルホニル) - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルフェニル} マロンアミド酸;

10 N-{3-クロロ-4-[3-(4-フルオロベンゼンスルホニル) - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 5-メチルフェニル} マロンアミド酸;

N-{3, 5-ジクロロ-4-[3-(4-フルオロベンゼンスルホニル) - 4-ヒドロキシフェノキシ] フェニル} オキサミド酸;

N-{4-[3-(4-フルオロベンゼンスルホニル) - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルフェニル} オキサミド酸;
15

N-{3-クロロ-4-[3-(4-フルオロベンゼンスルホニル) - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 5-メチルフェニル} オキサミド酸;

N-[4-[3-[(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルフェニル] オキサミド酸;

20 N-[4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) - 3, 5-ジメチルフェニル] オキサミド酸;

3, 5-ジブロモ-3'-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル) -L-サイロニン;

3, 5-ジクロロ-3'-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル) -L-サイロニン;
25

3, 5-ジヨード-3'-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル) -L-サイロニン;

3, 5-ジブロモ-3'-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イルメチル) -L-サイロニン;

3, 5-ジクロロ-3'-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イルメチル)-L-サイロニン;

3, 5-ジヨード-3'-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イルメチル)-L-サイロニン;

5 N-[3, 5-ジメチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

N-[3, 5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

10 N-[3, 5-ジブromo-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

N-[3, 5-ジブromo-2-トリフルオロメチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

N-[3, 5-ジクロロ-2-トリフルオロメチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

15 N-[3, 5-ジブromo-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

N-[3, 5-ジクロロ-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

20 N-[3, 5-ジブromo-2-プロピル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

N-[3, 5-ジクロロ-2-プロピル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

N-[3, 5-ジブromo-2-メチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

25 N-[3, 5-ジクロロ-2-メチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

N-[4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]オキサミド酸;

N-[4-(3-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-3, 5-

ジメチルフェニル] オキサミド酸；

N- [4- (3-イソプロピル-1H-インドール-5-イルオキシ) -3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] オキサミド酸；

N- [4- (3-エチル-1H-インドール-5-イルオキシ) -3, 5-
5 ビス (トリフルオロメチル) フェニル] オキサミド酸；

N- [4- (1H-インドール-5-イルオキシ) -3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] オキサミド酸、

から選択される化合物あるいはそれらのC₁₋₆アルキルエステルまたは薬理的に許容される塩である、請求項3に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

10

1 2. 前記甲状腺ホルモン受容体アゴニストが、以下からなる群：

4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4- [4-ヒドロキシ-3- (6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-
15 3-イルメチル) フェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

3, 5-ジプロモ-3' - (6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル) -L-サイロニン；

20 N- [4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルフェニル] オキサミド酸；

N- [3, 5-ジメチル-4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) ベンゾイル] グリシン；

N- [4- (3-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ) -3, 5-
25 ジメチルフェニル] オキサミド酸、

から選択される化合物あるいはそれらのC₁₋₆アルキルエステルまたは薬理的に許容される塩である、請求項3に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

1 3. 前記甲状腺ホルモン受容体アゴニストが、4- [3- [(4-フルオ

ロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4 - ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5 - ジメチルマロンアニリド酸、あるいはそのC₁₋₆アルキルエステルまたは薬理的に許容される塩である、請求項3に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

- 5 14. 外科手術、経皮的エタノール注入療法、肝動脈塞栓療法および経皮的マイクロ波凝固療法から選択される肝癌の根治治療後に使用される、請求項1に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

- 10 15. 肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストと、インターフェロン α 、NIK-333、およびウルソデオキシコール酸からなる群から選択される少なくとも1種とを組み合わせる肝癌の予防または再発抑制用の医薬。

- 15 16. 肝癌の予防または再発抑制剤を製造するための、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストの使用。

- 20 17. 肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストの有効量を投与することからなる、肝癌の予防または再発抑制方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04601

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K45/00, 31/197, A61P1/16, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁷ A61K45/00, 31/197, A61P1/16, 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Giovanna M. Ledda-Columbano et al., Cell Proliferation Induced by Triiodothyronine in Rat Liver is Associated with Nodule Regression and Reduction of Hepatocellular Carcinomas, Cancer Research, 2000, Vol.60, No.3, pages 603 to 609; full text	1-16
A	Naokata YOKOYAMA et al., Synthesis and Structure-Activity Relationships of Oxamic Acid and Acetic Acid Derivatives Related to L-Thyronine, J.Med.Chem, 1995, Vol.38, No.4, pages 695 to 707, full text	1-16
A	EP 580550 A (Ciba-Geigy A.-G), 26 January, 1994 (26.01.94), Full text & AU 667924 B2 & JP 06-172275 A & CA 2100817 A	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
12 August, 2002 (12.08.02)Date of mailing of the international search report
27 August, 2002 (27.08.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04601

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 17 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv), to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04601

Claims 1, 2, and 14-16 relate to preventive or recurrence-suppressive agents for liver cancer, containing as the active ingredient compounds defined by the desired property "thyroid hormone receptor agonists having an effect of inhibiting the expression of liver estrogen sulfotransferase", and claims 1, 2, and 14-16 include all of the compounds having the desired property. However, only a small part of the claimed compounds are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed within the meaning of PCT Article 5.

Further, the scope of the compounds having the property "thyroid hormone receptor agonists having an effect of inhibiting the expression of liver estrogen sulfotransferase" cannot be specified, though consideration has been given to the common general technical knowledge at the time of filing. Thus, claims 1, 2, and 14-16 do not comply with the requirement of clearness as provided for in PCT Article 6.

Additionally, claims 3-10 include extremely many compounds, but only a small part of the claimed compounds are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed within the meaning of PCT Article 5.

Accordingly, this search has been carried out on relationship between thyroid hormone receptor agonists having an effect of inhibiting the expression of liver estrogen sulfotransferase and liver cancer and on preventive or recurrence-suppressive agents for liver cancer containing as the active ingredient the compounds which are concretely disclosed in the description and specified in claims 11-13.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 45/00, 31/197, A61P 1/16, 35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 45/00, 31/197, A61P 1/16, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)、REGISTRY (STN)、MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Giovanna M. Ledda-Columbano et al., Cell Proliferation Induced by Triiodothyronine in Rat Liver Is Associated with Nodule Regression and Reduction of Hepatocellular Carcinomas, Cancer Research, 2000, Vol. 60, No. 3, p. 603-609, 全文	1-16
A	Naokata Yokoyama et al., Synthesis and Structure-Activity Relationships of Oxamic Acid and Acetic Acid Derivatives Related to L-Thyronine, J. Med. Chem, 1995, Vol. 38, No. 4, p. 695-707, 全文	1-16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.08.02

国際調査報告の発送日

27.08.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

八原 由美子



4C

9261

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 580550 A (Ciba-Geigy A.-G) 1994. 01. 26, 全文 &AU 667924 B2 & JP 06-172275 A &CA 2100817 A	1-16

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 17 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第 17 条(2)(a)(i)及び PCT 規則 39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとその国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲1、2、14-16は、「肝エストロゲンスフホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニスト」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする肝癌の予防または再発抑制剤に関するものである。そして、請求の範囲1、2、14-16は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎないものと認められる。

さらに、「肝エストロゲンスフホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニスト」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲1、2、14-16は、PCT6条における明確性の要件も欠いている。

また、請求の範囲3-10は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎない。

よって、調査は、肝エストロゲンスフホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストと肝癌との関係について、及び、明細書に具体的に記載され、請求の範囲11-13に特定されている化合物を有効成分とする肝癌の予防または再発抑制剤について行った。